



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0032420  
 (43) 공개일자 2017년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 403/04* (2013.01)  
*A61K 31/404* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7004411
- (22) 출원일자(국제) 2015년07월16일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년02월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/001475
- (87) 국제공개번호 WO 2016/008592  
 국제공개일자 2016년01월21일
- (30) 우선권주장  
 14002451.4 2014년07월16일  
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
 그뤼넨탈 게엠베하  
 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
- (72) 발명자  
 코네츠키 잉고  
 독일 52078 아헨 렁슈트라쎄 139  
 크란 토비아스  
 독일 63739 아샤펜부르크 루드비히슈트라쎄 2  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 장준

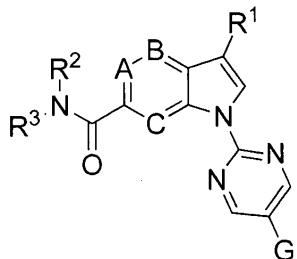
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 PDE 억제제로서의 신규한 2,5-치환된 피리미딘

### (57) 요 약

본 발명은, 화학적 그룹화, 치환체 및 지수가 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 신규한 치환된 축합된 피리미딘 화합물에 관한 것이며, 또한 약제로서의, 특히 PDE4 효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 및 질환 치료용 약제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

*A61K 31/506* (2013.01)

*A61K 31/5377* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

*C07D 403/14* (2013.01)

*Y10S 514/825* (2013.01)

*Y10S 514/857* (2013.01)

(72) 발명자

**야콥 플로리안**

독일 52066 아헨 오펜호팔레 14 아

**나르디 안토니오**

독일 52134 헤르조겐라트 마리아 몬테쏘리 슈트라

쎄 101

**헤슬링거 크리스티안**

독일 94167 테텐바이스 아호른백 7

**벨베르스 안드레**

독일 50679 쾰른 템펠슈트라쎄 75

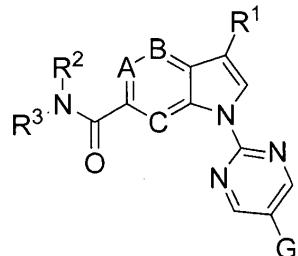
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 2,5-치환된 피리미딘.

화학식 I



### 상기 화학식 I에서

A, B, C는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고;

$R^1$ 은  $(C_1 - C_6) - 알킬$ ,  $(C_1 - C_6) - 하이드록시알킬$ ,  $(C_3 - C_6) - 사이클로알킬$ ,  $SO_x - (C_1 - C_6) - 알킬$ 을 나타내고;

$x$ 는 0, 1 또는 2이고;

G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이며, 상기 헤�테로아릴에 존재하는 질소 원자들은  $R^4$ 로 치환될 수 있고;

$\mathbb{R}^4$ 는 수소,  $(C_1-C_6)-\frac{\text{원자}}{\text{질량}}\text{g}$ ,  $(C_1-C_6)-\frac{\text{화학으로}}{\text{질량}}\text{g}$ ,  $S_0-(C_1-C_6)-\frac{\text{원자}}{\text{질량}}\text{g}$ ,  $S_0(C_1-C_6)-\frac{\text{원자}}{\text{질량}}\text{g}$ ,  $S_0_2(C_1-C_6)-\frac{\text{원자}}{\text{질량}}\text{g}$ 이고;

Y는 OH, CN, SH, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_2-C_6$ )-알케닐, ( $C_2-C_6$ )-알키닐, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, ( $C_1-C_6$ )-티오알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-티오할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알콕시,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬,  $CHO$ ,  $CO(C_1-C_6)$ -알킬,  $OCO(C_1-C_6)$ -알킬,  $CONH_2$ ,  $CONH-(C_1-C_6)$ -알킬,  $CON((C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $OCO-NH(C_1-C_6)$ -알킬,  $OCO-N((C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6)$ -알킬,  $N((C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-모르폴리닐,  $NH-CO-(C_1-C_6)$ 알킬,  $NH-CO_2(C_1-C_6)$ -알킬,  $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬,  $NH-CO-N(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-NH_2$ ,  $N(C_1-C_6)$ 알킬- $CO-NH(C_1-C_6)$ -알킬,  $N(C_1-C_6)$ -알킬- $CO-N((C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬,  $N(C_1-C_6)$ 알킬- $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬,  $S-(C_1-C_6)$ -알킬,  $SO(C_1-C_6)$ -알킬,  $SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬,  $SO_2H$ ,  $SO_2OH$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NH(C_1-C_6)$ -알킬,  $SO_2N((C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $C(=N)-NH$ ,  $NHC(=N)-NH_2$ ,  $-N=C=O$ ,  $-S-CN$ 이고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는  $-NH_2$  중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

$R^2$  및  $R^3$ 은 서로 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ -알킬,  $(C_1-C_6)$ -할로알킬,  $(C_1-C_6)$ -하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$ -알콕시 $(C_1-C_6)$ -알킬렌,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $CO_2H$ ,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $CO_2(C_1-C_6)$ -알킬,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $CONH_2$ ,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $CONH(C_1-C_6)$ -알킬,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $CON((C_1-C_6)-알킬)_2$ ,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌- $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬,  $(C_1-C_6)$ -하이드록시알킬-( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬렌, 그룹  $L^1V$ , 그룹  $L^2W$ 를 나타내거나, 또는

$R^2$ 와  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체  $X^0$ 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며. 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들은  $R^5$ 로 치환되고;

$X^0$ 는 서로 독립적으로 =0(카보닐), 할로겐, OH, CN, SH, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-하이드록시알킬, ( $C_1-C_6$ )-시아노알킬, ( $C_2-C_6$ )-알케닐, ( $C_2-C_6$ )-알키닐, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, ( $C_1-C_6$ )-알콕시( $C_1-C_6$ )-알킬렌, ( $C_1-C_6$ )-티오알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-티오할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알콕시, -NH<sub>2</sub>, NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, ( $C_1-C_6$ )-알킬렌-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-알킬렌-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub> NH-CHO, NH-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-O( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-O( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-NH<sub>2</sub>, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬, CHO, CO( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, S-( $C_1-C_6$ )-알킬, SO( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, SOOH, SO<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH<sub>2</sub>, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬 또는 -NH<sub>2</sub> 중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

$R^5$ 는 수소, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, CO-( $C_1-C_6$ )-알킬, SO-( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬이고;

$L^1$ 은 결합이거나, 또는 아미드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 ( $C_1-C_6$ )-알킬렌 그룹이고;

$V$ 는 임의로 적어도 하나의 치환체  $X^0$ 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 또는 헤테로지방족 잔기이며, 하나 이상의 질소 원자들이 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기에 존재하는 경우, 이들 질소 원자들 중 적어도 하나는  $R^6$ 으로 치환되고;

$X^V$ 는 서로 독립적으로 =0(카보닐), 할로겐, OH, CN, SH, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-하이드록시알킬, ( $C_1-C_6$ )-시아노알킬, ( $C_2-C_6$ )-알케닐, ( $C_2-C_6$ )-알키닐, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, ( $C_1-C_6$ )-알콕시( $C_1-C_6$ )-알킬렌, ( $C_1-C_6$ )-티오알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-티오할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알콕시, -NH<sub>2</sub>, NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, ( $C_1-C_6$ )-알킬렌-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-알킬렌-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub> NH-CHO, NH-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-O( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-O( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-NH<sub>2</sub>, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $C_1-C_6$ )-알킬-SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬, CHO, CO( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO-N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, S-( $C_1-C_6$ )-알킬, SO( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, SOOH, SO<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH<sub>2</sub>, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬 또는 -NH<sub>2</sub> 중 적어도 하나로 치환될 수 있고;

$R^6$ 은 수소, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, CO-( $C_1-C_6$ )-알킬, SO( $C_1-C_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬이고;

$L^2$ 은 결합이거나, 또는 아미드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 ( $C_1-C_6$ )-알킬렌 그룹이고;

$W$ 는 임의로 적어도 하나의 치환체  $Z$ 로 치환된 폐닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이고;

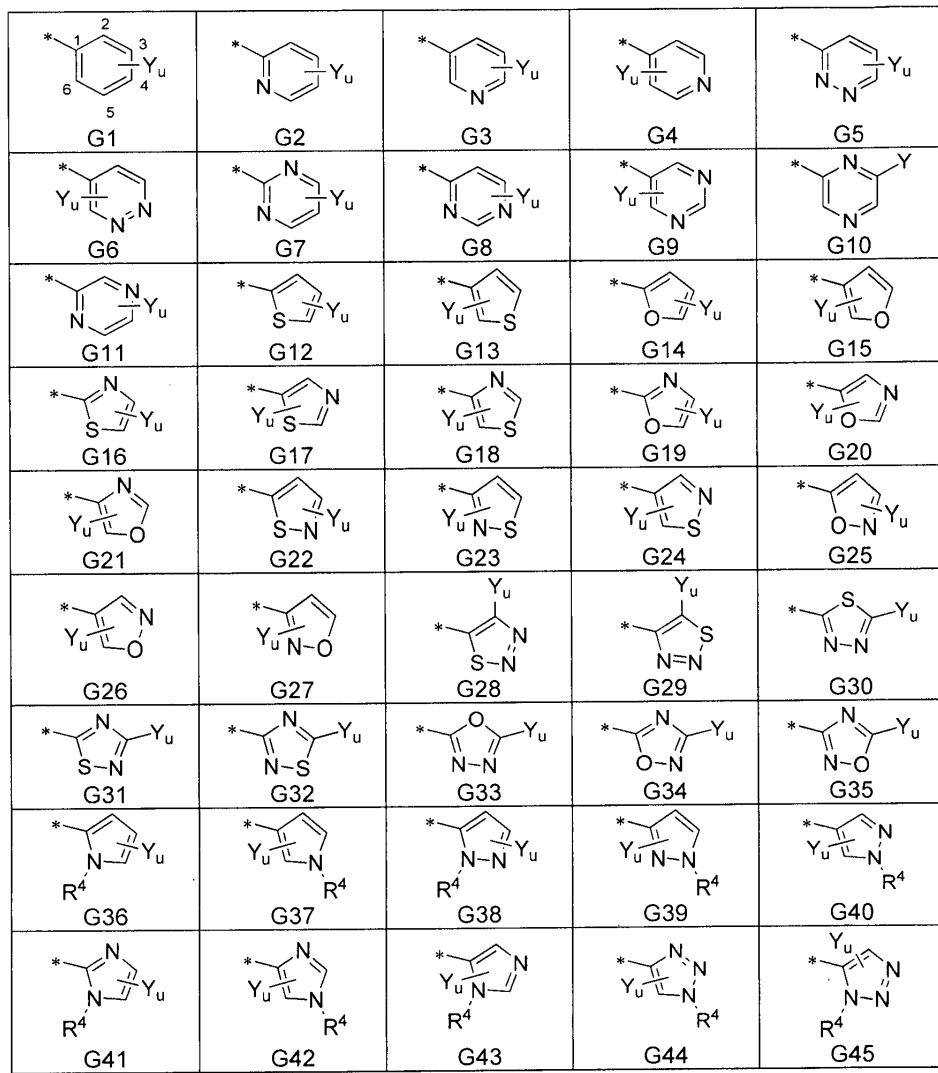
$Z$ 는 서로 독립적으로 할로겐, OH, CN, SH, ( $C_1-C_6$ )-알킬, ( $C_2-C_6$ )-알케닐, ( $C_2-C_6$ )-알키닐, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_6$ )-알콕시, ( $C_1-C_6$ )-티오알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-티오할로알킬, ( $C_1-C_6$ )-할로알콕시, -NH<sub>2</sub>, NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N-페롤리디닐, N-페페리디닐, N-모르폴리닐, NH-CHO, NH-

CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CHO, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, SO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, SO<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH<sub>2</sub>, -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 또는 -NH<sub>2</sub> 중 적어도 하나로 치환될 수 있다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

G가 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내거나, 또는 하기 그룹 G1 내지 G45



중 하나를 나타내고(여기서, 별표(\*)로 표시된 부위는 피리미딘 환의 4번 위치에 대한 결합 부위를 나타낸다);

u가 0, 1, 2, 3 또는 4인, 2,5-치환된 피리미딘.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 이 서로 독립적으로 수소, ( $C_1-C_4$ )-알킬, ( $C_1-C_4$ )-하이드록시알킬, ( $C_1-C_4$ )-알콕시( $C_1-C_4$ )-알킬렌, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CO_2H$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CO_2(C_1-C_4)$ -알킬, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CONH_2$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CONH(C_1-C_2)$ -알킬, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CON((C_1-C_2)$ -알킬) $_2$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌-( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_4$ )-하이드록시알킬-( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬렌, 그룹  $L^1V$ , 그룹  $L^2W$ 를 나타내고,

$L^1$ 이 결합이거나, 또는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 ( $C_1-C_4$ )-알킬렌 그룹이고;

V가 하기 그룹 V1 내지 V40


중 하나이고;

$L^2$ 가 결합이거나, 또는 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄의 ( $C_1-C_4$ )-알킬렌이고;

W가 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸렐을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

## 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 이 서로 독립적으로 수소, ( $C_1-C_4$ )-알킬, ( $C_1-C_4$ )-하이드록시알킬, ( $C_1-C_4$ )-알콕시( $C_1-C_4$ )-알킬렌, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CO_2H$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CO_2(C_1-C_4)$ -알킬, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CONH_2$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CONH(C_1-C_2)$ -알킬, ( $C_1-C_4$ )-알킬렌- $CON((C_1-C_2)$ -알킬) $_2$ , ( $C_1-C_4$ )-알킬렌-( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, ( $C_1-C_4$ )-하이드록시알킬-( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬렌, 그룹  $L^1V$ 를 나타내고,

$L^1$ 이 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌이고;

V가 하기 그룹 V1, V2, V4, V5, V7, V9, V10, V12, V13, V15 내지 V17, V23, V25, V26, V31 내지 V36, V38


증 하나인, 2,5-치환된 피리미딘.

## 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R^2$ 와  $R^3$ 이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체  $X^0$ 로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q가 그룹 Q1 내지 Q27


로부터 선택되는, 2,5-치환된 피리미딘.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 사이클로프로필,  $SOCH_3$  또는  $SO_2CH_3$ 을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 메틸을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이  $SOCH_3$  또는  $SO_2CH_3$ 을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일을 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
A, B 및 C 각각이 CH를 나타내는, 2,5-치환된 피리미딘.

**청구항 11**

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

G가 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 그룹 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 또는 G17을 나타내고;  
G가 가장 바람직하게는 제2항에 정의된 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고;

Y가 서로 독립적으로 할로겐, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬인, 2,5-치환된 피리미딘.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제(medicament).

**청구항 13**

류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염, 통풍, 골관절염, 건선, 아토피 피부염, 편평 태선, 포도막염, 크론병, 케양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가풀립과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증, 전신 홍반성 루프스, 루푸스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염, 양성 전립성 비대증, COPD, 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, 급성 호흡곤란 증후군, 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴, 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증, 암, 조혈암, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병, 및 신경 교종, 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, 폐동맥 고혈압, 정신분열증, 우울증, 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애, 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, 근위축성 측색 경화증으로부터 선택되는 병태 또는 질환 치료 용 약제로서 사용하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이들의 용매화물 형태의, 임의로 이들의 라세미체, 이들의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체들, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합 물 형태의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 2,5-치환된 피리미딘.

**청구항 14**

PDE4 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 또는 질환이 관절, 피부 및 눈의 염증성 질환, 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 내부 기관의 염증성 질환; 증식성 질환, 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 섬유성 범위(fibrotic spectrum)의 질환, 암, 대사성 질환, 심리적 장애, 및 말초 또는 중추 신경계 질환으로부터 선택되는, 제14항에 따른 약제로서 사용하기 위한 화합물.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

본 발명은 신규한 2,5-치환된 피리미딘 및 약품(약제)[pharmaceuticals (medicaments)]으로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002]

특정 피리미딘 화합물은 특이적 포스포디에스테라제(PDE로 약칭)를 억제하기에 적합한 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, WO 95/01338 A1에는 특정 PDE 억제제들이 염증성 호흡기 질환, 피부병 및 기타 증식성, 염증성 및 알레르기성 피부 질환을 치료하는데 사용될 수 있다고 기재되어 있다. 포스포디에스테라제는, 특히 cAMP와 cGMP에 대한 친화성이 상이한 11개의 유전자 패밀리(PDE1-11)를 포함하는 효소 그룹이다.

[0003]

제2 메신저 cAMP가 많은 염증 과정에서 중요한 역할을 하며 PDE4가 염증 과정(특히 Schudt, C. et al. (1995).

PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *European Respiratory Journal* 8, 1179-1183 참조)을 조절하는 세포에서 강하게 발현하였다는 발견은, 소염 효과를 갖는 PDE4 억제제의 개발로 이어졌다. 소염 효과를 갖는 하나의 이러한 PDE4 억제제는, 예를 들면, COPD(만성 폐쇄성 폐 질환) 치료용 약제로서 승인된 로플루밀라스트(상표명 Daxas<sup>®</sup>로 공지됨)이다. 그러나, 로플루밀라스트는, 예를 들면, 구역질, 설사 및 두통과 같은 아주 많은 바람직 하지 않은(불리한) 부작용이 있으며, 부작용은 인간의 용량을 제한하는 것으로 공지되어 있다.

[0004] 인간에서의 바람직하지 않은 부작용은 로플루밀라스트 뿐만 아니라 다른 PDE4 억제제를 사용해서도 관찰되었으므로 이러한 약제의 치료 범위(치료 원도우)는 비교적 좁다. 따라서, 불리한 부작용이 덜 심각하거나 없는 PDE4 억제제의 제공과 더 나은 치료 원도우가 바람직할 것이다.

[0005] 포스포디에스테라제 4(PDE4)는 cAMP-특이적이며 4개의 상이한 아형(PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D)을 포함한다. 아래 기재된 바와 같이, 불리한 부작용이 덜 심각하거나 없는 아형-선택적 PDE4 억제제들인 상기 모든 PDE4B-선택적 억제제들을 발견하여 이들 화합물을 치료 범위가 상당히 증가하도록 노력하고 있다.

[0006] PDE4D의 억제는 설사, 구토 및 구역질과 같은 바람직하지 않은 불리한 부작용의 발생과 관련이 있는 것으로 공지되어 있다(참조: Mori, F. et al. (2010). The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40, 36-42; Press, N.J.; Banner K. H (2009). PDE4 inhibitors - A review of the current field. *Progress in Medicinal Chemistry* 47, 37-74; Robichaud, A. et al. (2002). Deletion of phosphodiesterases 4D in mice shortens a 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *The Journal of Clinical Investigation* 110, 1045-52; or Lee et al., (2007). Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors. *Journal of Biological Chemistry* 282, 10414-10422); or Giembycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* 23, 548).

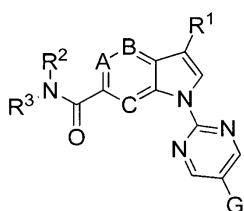
[0007] 이러한 지식에 기초하여, 본 발명의 목적은, 바람직하게는 PDE4B-선택적인 화합물을 발견하는 것이었다(즉, 특정량의 활성 성분으로 PDE4B 아형은 억제하지만 PDE4B 아형은 억제하지 않거나 단지 약하게만 억제하는 활성 화합물을 발견하는 것이었다). 상기 언급한 바와 같이 이러한 PDE4B 선택성의 이점은 다양한 부작용이 발생하지 않거나 단지 약간만 발생하여 약제학적 활성 성분의 보다 큰 치료 범위를 얻을 수 있다는 점이다. 약제학적 활성 성분 및 약제 각각의 치료 범위는 치료 용량과, 독성 또는 바람직하지 않은 영향을 초래할 용량 사이의 차이를 설명한다. 치료 범위가 클수록 이러한 독성 또는 바람직하지 않은 영향의 발생이 희박하거나 덜 발생하기 때문에, 약제학적 활성 성분 및 약제 각각은 더 안전하고 보다 허용가능하다. 치료 범위는 종종 치료 원도우 또는 치료 지수(therapeutic index)로도 언급된다. 이들 이름은 본 출원에서 동의어로 사용된다.

[0008] 본 발명에 이르러, 본 발명자들은 바람직한 억제와 추가로 PDE4B-선택성을 나타내는 2,5-치환된 피리미딘을 발견하였다. 따라서, 이들은 PDE4 효소, 특히 PDE4B 효소의 억제가 유리한 질환 및 병태의 치료에 특히 적합하다.

### 발명의 내용

[0009] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 2,5-치환된 피리미딘에 관한 것이다.

[0010] 화학식 I



[0011]

[0012] 상기 화학식 I에서,

[0013] A, B, C는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고; 바람직하게는 A, B, C는 각각 CH를 나타내고;

[0014] R<sup>1</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-하이드록시알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬, SO<sub>x</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬을 나타내고; 바람직하게는

$R^1$ 은 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 사이클로프로필,  $\text{SOCH}_3$  또는  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 을 나타내고; 더욱 바람직하게는  $R^1$ 은 메틸, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 을 나타내고; 더 더욱 바람직하게는  $R^1$ 은 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 을 나타내고;

[0015] x는 0, 1 또는 2이고; 바람직하게는 x는 1 또는 2이고;

[0016] G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이며, 상기 헤�테로아릴에 존재하는 질소 원자들은  $R^4$ 로 치환될 수 있으며; 바람직하게는 G는 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내고; 더욱 바람직하게는 G는 본원에 제시된 바와 같은 그룹 G1 내지 G45 중 하나를 나타내고;

[0017]  $R^4$ 는 수소,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알킬,  $\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬이고; 바람직하게는  $R^4$ 는 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0018] Y는 서로 독립적으로 할로겐, OH, CN, SH,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ -알케닐,  $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ -알키닐,  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알콕시,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -티오알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -티오할로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알콕시,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬, CHO,  $\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $\text{OCO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $\text{CON}((\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬)<sub>2</sub>,  $\text{OCO-NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $\text{OCO-N}((\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N-페롤리디닐, N-페페리디닐, N-모르폴리닐, NH-CO-( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )알킬, NH-CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-NH<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, S-( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, SO( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, C(=N)-NH<sub>2</sub>, NHC(=N)-NH<sub>2</sub>, -N=C=O, -S-CN이고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN,  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알콕시,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬 또는 -NH<sub>2</sub> 중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 Y는 서로 독립적으로 할로겐, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-알킬)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-알킬, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-알콕시, ( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-사이클로알킬이고; 더욱 바람직하게는 Y는 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 사이클로프로필이고;

[0019]  $R^2$  및  $R^3$ 은 서로 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -하이드록시알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알콕시( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬렌,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-CO<sub>2</sub>H,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-CONH<sub>2</sub>,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-CONH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-CON(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-사이클로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -하이드록시알킬-( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-사이클로알킬렌, 그룹 L<sup>1</sup>V, 그룹 L<sup>2</sup>W를 나타내거나, 또는

[0020]  $R^2$ 와  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X<sup>0</sup>로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며, 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들은  $R^5$ 로 치환되고;

[0021] X<sup>0</sup>는 서로 독립적으로 =O(카보닐), 할로겐, OH, CN, SH,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -하이드록시알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -시아노알킬,  $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ -알케닐,  $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ -알키닐,  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알콕시,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알콕시( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬렌,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -티오알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -티오할로알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -할로알콕시, -NH<sub>2</sub>, NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬렌-NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -알킬렌-N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-CHO, NH-CO( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-O( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-O( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬-CO-N(( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>

$C_6$ )-알킬 $_2$ ,  $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ -알킬,  $N(C_1-C_6)$ -알킬-SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬, CO $_2H$ , CO $_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO, CO(C $_1-C_6$ )-알킬, O-CO(C $_1-C_6$ )-알킬, CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , O-CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, O-CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , S-(C $_1-C_6$ )-알킬, SO(C $_1-C_6$ )-알킬, SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬, SOOH, SO $_2OH$ , SO $_2NH_2$ , SO $_2NH(C_1-C_6)$ -알킬, SO $_2N((C_1-C_6)$ -알킬) $_2$ , C(=N)-NH, NHC(=N)-NH $_2$ , -N=C=O, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN, (C $_3-C_6$ )-사이클로알킬, (C $_1-C_6$ )-알콕시, CO $_2H$ , CO $_2(C_1-C_6)$ -알킬 또는 -NH $_2$  중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 X $^0$ 는 서로 독립적으로 카보닐(=O), F, Cl, CN, NH $_2$ , OH, SH, CH $_3$ , CH $_2CH_3$ , OCH $_3$ , OCH $_2CH_3$ , SCH $_3$ , SCH $_2CH_3$ , CH $_2OCH_3$ , CH $_2OH$ , CH $_2CH_2OH$ , CH $_2CN$ , CH $_2CH_2CN$ , 사이클로프로필, N(CH $_3$ ) $_2$ , CH $_2NH(CH_3)$ , CF $_3$ , CHF $_2$ , CH $_2F$ , SCF $_3$ , SCF $_2H$ , SCFH $_2$ , OCF $_3$ , OCF $_2H$  및 OCFH $_2$ 를 나타내고; 더욱 바람직하게는 (=O), NH $_2$ , OH, CH $_3$ , CH $_2CH_3$ , OCH $_3$ , OCH $_2CH_3$ , CH $_2OCH_3$ , CH $_2OH$ , CH $_2CH_2OH$ , CH $_2CN$ , CH $_2CH_2CN$ , N(CH $_3$ ) $_2$ , CH $_2NH(CH_3)$ 을 나타내고; 가장 바람직하게는 X $^0$ 는 서로 독립적으로 (=O), NH $_2$ , OH, CH $_3$ , OCH $_3$ , CH $_2OCH_3$ , 및 CH $_2OH$ 를 나타내고;

[0022] R $^5$ 는 수소, (C $_1-C_6$ )-알킬, (C $_1-C_6$ )-할로알킬, CO-(C $_1-C_6$ )-알킬, SO-(C $_1-C_6$ )-알킬, SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬이고; 바람직하게는 R $^5$ 는 수소, 메틸 또는 에틸이고;

[0023] 바람직하게는 R $^2$  및 R $^3$ 은 서로 독립적으로 수소, (C $_1-C_4$ )-알킬, (C $_1-C_4$ )-하이드록시알킬, (C $_1-C_4$ )-알콕시(C $_1-C_4$ )-알킬렌, (C $_1-C_4$ )-알킬렌-CO $_2H$ , (C $_1-C_4$ )-알킬렌-CO $_2(C_1-C_4)$ -알킬, (C $_1-C_4$ )-알킬렌-CONH $_2$ , (C $_1-C_4$ )-알킬렌-CONH(C $_1-C_2$ )-알킬, (C $_1-C_4$ )-알킬렌-CON((C $_1-C_2$ )-알킬) $_2$ , (C $_1-C_4$ )-알킬렌-(C $_3-C_6$ )-사이클로알킬, (C $_1-C_4$ )-하이드록시알킬-(C $_3-C_6$ )-사이클로알킬렌, 그룹 L $^1V$ , 그룹 L $^2W$ 를 나타내거나, 또는 R $^2$ 와 R $^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 본원에 제시된 그룹 Q1 내지 Q27 중 하나를 형성하고,

[0024] 더욱 바람직하게는 R $^2$  및 R $^3$ 은 서로 독립적으로 H, CH $_3$ , CH $_2$ -사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH $_2CO_2H$ , CH $_2CONH_2$ , CH $_2CO_2CH_3$ , L $^1V1$ , L $^1V2$ , L $^1V7$ , L $^1V12$ 를 나타내거나, 또는 R $^2$ 와 R $^3$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 본원에 제시된 그룹 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25 중 하나를 형성하고;

[0025] L $^1$ 은 결합이거나, 또는 아미드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C $_1-C_6$ )-알킬렌 그룹이고; 바람직하게는 L $^1$ 은 결합이거나, 또는 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의 (C $_1-C_4$ )-알킬렌이고; 더욱 바람직하게는 L $^1$ 은 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹이고;

[0026] V는 임의로 적어도 하나의 치환체 X $^Y$ 로 치환된 3원 내지 12원(바람직하게는 3원 내지 8원)의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 또는 헤테로지방족 잔기이며, 하나 이상의 질소 원자들이 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기에 존재하는 경우, 이들 질소 원자들 중 적어도 하나는 R $^6$ 으로 치환되고;

[0027] X $^Y$ 는 서로 독립적으로 =O(카보닐), 할로겐, OH, CN, SH, (C $_1-C_6$ )-알킬, (C $_1-C_6$ )-하이드록시알킬, (C $_1-C_6$ )-시아노알킬, (C $_2-C_6$ )-알케닐, (C $_2-C_6$ )-알키닐, (C $_3-C_6$ )-사이클로알킬, (C $_1-C_6$ )-알콕시, (C $_1-C_6$ )-알콕시(C $_1-C_6$ )-알킬렌, (C $_1-C_6$ )-티오알킬, (C $_1-C_6$ )-할로알킬, (C $_1-C_6$ )-티오할로알킬, (C $_1-C_6$ )-할로알콕시, -NH $_2$ , NH(C $_1-C_6$ )-알킬, N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , (C $_1-C_6$ )-알킬렌-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, (C $_1-C_6$ )-알킬렌-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$  NH-CHO, NH-CO(C $_1-C_6$ )-알킬, N(C $_1-C_6$ )-알킬-CO(C $_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-O(C $_1-C_6$ )-알킬, N(C $_1-C_6$ )-알킬-CO-O(C $_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , N(C $_1-C_6$ )-알킬-CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, N(C $_1-C_6$ )-알킬-CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , NH-SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬, N(C $_1-C_6$ )-알킬-SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬, CO $_2H$ , CO $_2(C_1-C_6)$ -알킬, CHO, CO(C $_1-C_6$ )-알킬, O-CO(C $_1-C_6$ )-알킬, CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , O-CO-NH(C $_1-C_6$ )-알킬, O-CO-N((C $_1-C_6$ )-알킬) $_2$ , S-(C $_1-C_6$ )-알킬, SO(C $_1-C_6$ )-알킬, SO $_2-(C_1-C_6)$ -알킬, SOOH, SO $_2OH$ , SO $_2NH_2$ , SO $_2NH(C_1-C_6)$ -알킬,

$\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{알킬})_2$ ,  $\text{C}(=\text{N})-\text{NH}$ ,  $\text{NHC}(=\text{N})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{C}=0$ ,  $-\text{S}-\text{CN}$ 을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알콕시,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{알킬}$  또는  $-\text{NH}_2$  중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는  $\text{X}^V$ 는 서로 독립적으로 카보닐 ( $=0$ ), F, Cl, CN, NH<sub>2</sub>, OH, SH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, 사이클로프로필, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, SCF<sub>3</sub>, SCF<sub>2</sub>H, SCFH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H 및 OCFH<sub>2</sub>를 나타내고; 더욱 바람직하게는 ( $=0$ ), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)을 나타내고; 가장 바람직하게는  $\text{X}^V$ 는 서로 독립적으로 ( $=0$ ), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH를 나타내고;

[0028] R<sup>6</sup>은 수소,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -할로알킬, CO-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, SO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬이고; 바람직하게는 R<sup>6</sup>은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

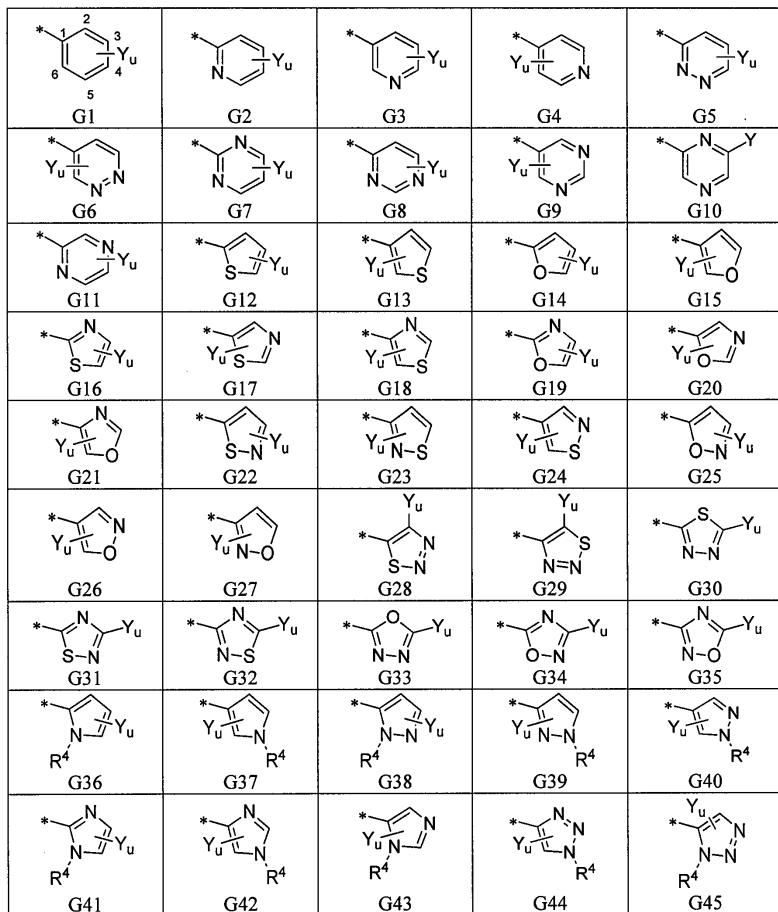
[0029] L<sup>2</sup>는 결합이거나, 또는 아미드 질소에 연결된, 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬렌 그룹이고; 바람직하게는 L<sup>2</sup>는 결합이거나, 또는 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬렌이고; 더욱 바람직하게는 L<sup>2</sup>는 결합이거나, 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹이고;

[0030] W는 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐 또는 적어도 하나의 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴이고; W는 바람직하게는 임의로 적어도 하나의 치환체 Z로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴을 나타내고;

[0031] Z는 서로 독립적으로 할로겐, OH, CN, SH,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -알케닐,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -알카닐,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알콕시,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -티오알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -할로알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -티오할로알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -할로알콕시,  $-\text{NH}_2$ , NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N-페롤리디닐, N-페페리디닐, N-모르폴리닐, NH-CHO, NH-CO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-CO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, NH-CO-N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH<sub>2</sub>, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-CO-NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-CO-N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, N( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬-SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, CHO, CO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, O-CO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, CO-N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, O-CO-N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, S-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, SO( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>-( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬, SO<sub>2</sub>N(( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, C(=N)-NH, NHC(=N)-NH<sub>2</sub>, -N=C=0, -S-CN을 나타내고, 여기서, 상기 언급된 알킬 쇄는 치환체들 OH, CN,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알콕시, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-알킬 또는  $-\text{NH}_2$  중 적어도 하나로 치환될 수 있고; 바람직하게는 Z는 서로 독립적으로 할로겐, 카보닐 ( $=0$ ), F, Cl, CN, NH<sub>2</sub>, OH, SH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, 사이클로프로필, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, SCF<sub>3</sub>, SCF<sub>2</sub>H, SCFH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H, OCFH<sub>2</sub>를 나타내고, 더욱 바람직하게는 ( $=0$ ), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)을 나타낸다.

[0032] 또한, 본 발명의 맵락에서, 하기 그룹화(그룹 또는 잔기)와 지수가 바람직하다:

[0033] G는 바람직하게는, 임의로 적어도 하나의 치환체 Y로 치환된 페닐, 피리딜, 피리미딜, 푸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴을 나타내거나, 또는 하기 그룹 G1 내지 G45



[0034]

[0035] 중 하나를 나타내고[여기서, 별표(\*)로 표시된 부위는 피리미딘 환의 4번 위치에 대한 결합 부위를 나타내고; R<sup>4</sup> 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, u는 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는 u는 0 또는 1이다)];

[0036]

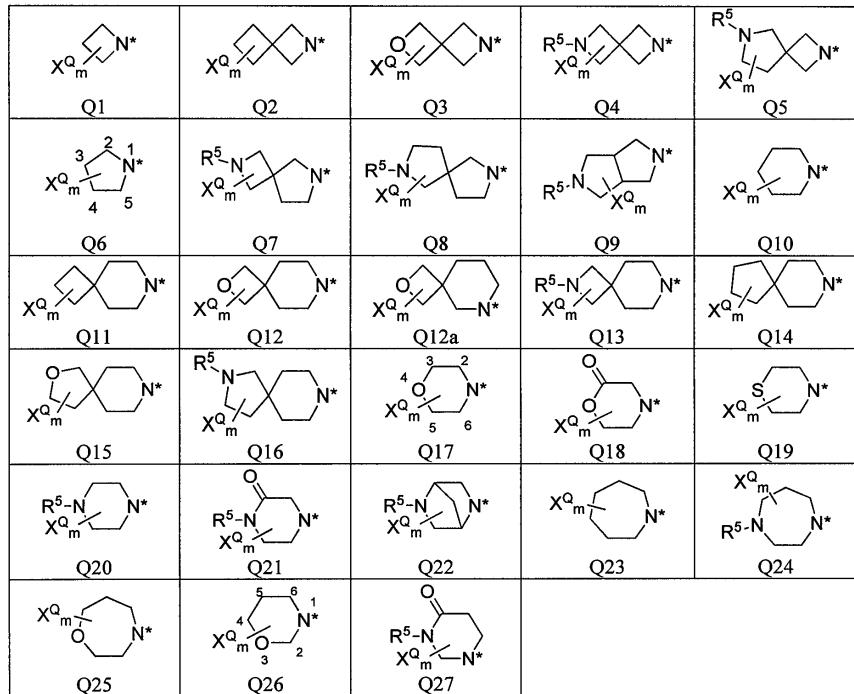
G는 더욱 바람직하게는 하기 그룹 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 또는 G17 중 하나를 나타내고; G는 가장 바람직하게는 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타낸다.

[0037]

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 바람직하게는 그리고 서로 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-CO<sub>2</sub>H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-CONH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-CON((C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-하이드록시알킬-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬렌, 그룹 L<sup>1</sup>V, 그룹 L<sup>2</sup>W를 나타내거나, 또는

[0038]

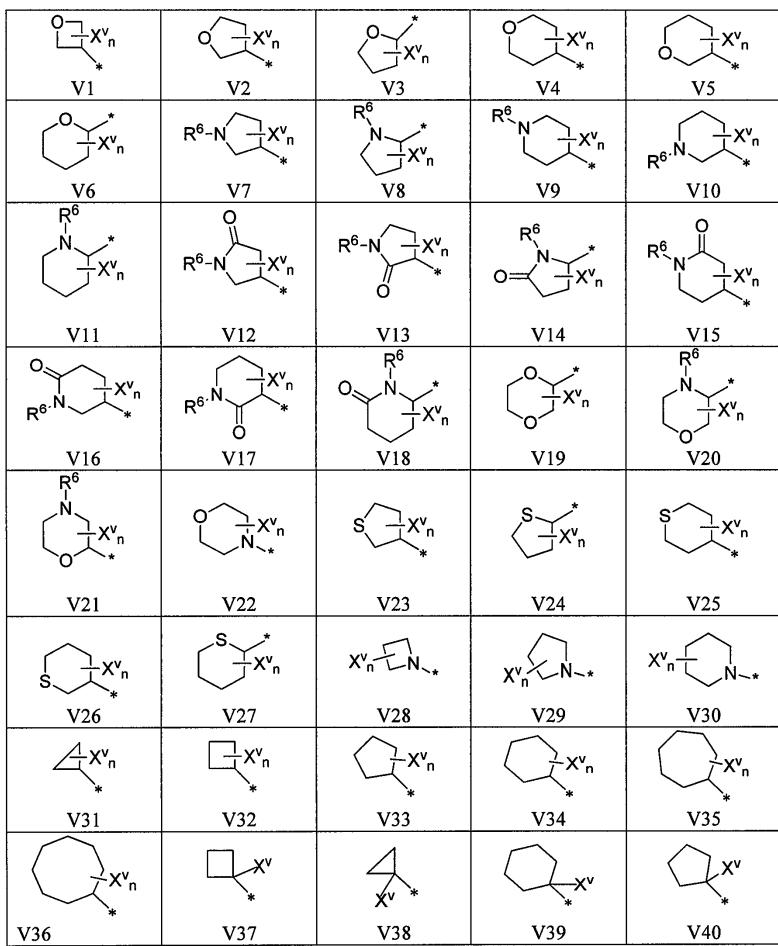
R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 적어도 하나의 치환체 X<sup>0</sup>로 치환된 3원 내지 12원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로지방족 잔기 Q를 형성하고, 상기 Q는 적어도 하나의 산소, 황 또는 추가의 질소 원자를 추가로 함유할 수 있으며, 이들 하나 이상의 추가의 질소 원자들이 R<sup>5</sup>로 치환되는 경우, 하기 그룹 Q1 내지 Q27이 바람직하고; 더욱 바람직하게는 Q는 하기 그룹 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25 중 하나를 나타내고; 가장 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고; 특히 가장 바람직하게는 Q17을 나타낸다.



[0039]

[여기서, 여기서, 별표(\*)로 표시된 부위는 카보닐 탄소 원자에 결합되고;  $R^5$  및  $X^0$ 는 본원에 정의된 바와 같고,  $m$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는  $m$ 은 0, 1, 또는 2이다)]

[0040]  $R^2$  및  $R^3$  중 하나 또는 둘 다가,  $L^1$ 이 임의로 치환된 측쇄 또는 직쇄의  $(C_1-C_6)-$  또는  $(C_1-C_4)-$ 알킬렌 그룹인, 그 룹  $L^1V$ 를 나타내는 경우,  $V$ 는 바람직하게는 하기 그룹 V1 내지 V40 중 하나를 나타내고; 더욱 바람직하게는 그 룹 V1, V2, V3, V4, V6, V7, V8, V11, V12, V14, V18, V19, V20, V21, V22, V24, V27, V28, V29, V30, V31, V34, V37, V40 중 하나를 나타내고; 가장 바람직하게는 V1, V2, V7 또는 V12를 나타낸다.



[0042]

[0043] [여기서, 별표(\*)로 표시된 부위는  $L^1$ 에 대한 결합 부위를 나타내고;  $R^6$  및  $X^V$ 는 본원에 정의된 바와 같고,  $n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다(바람직하게는  $n$ 은 0, 1, 또는 2이다)]

[0044]

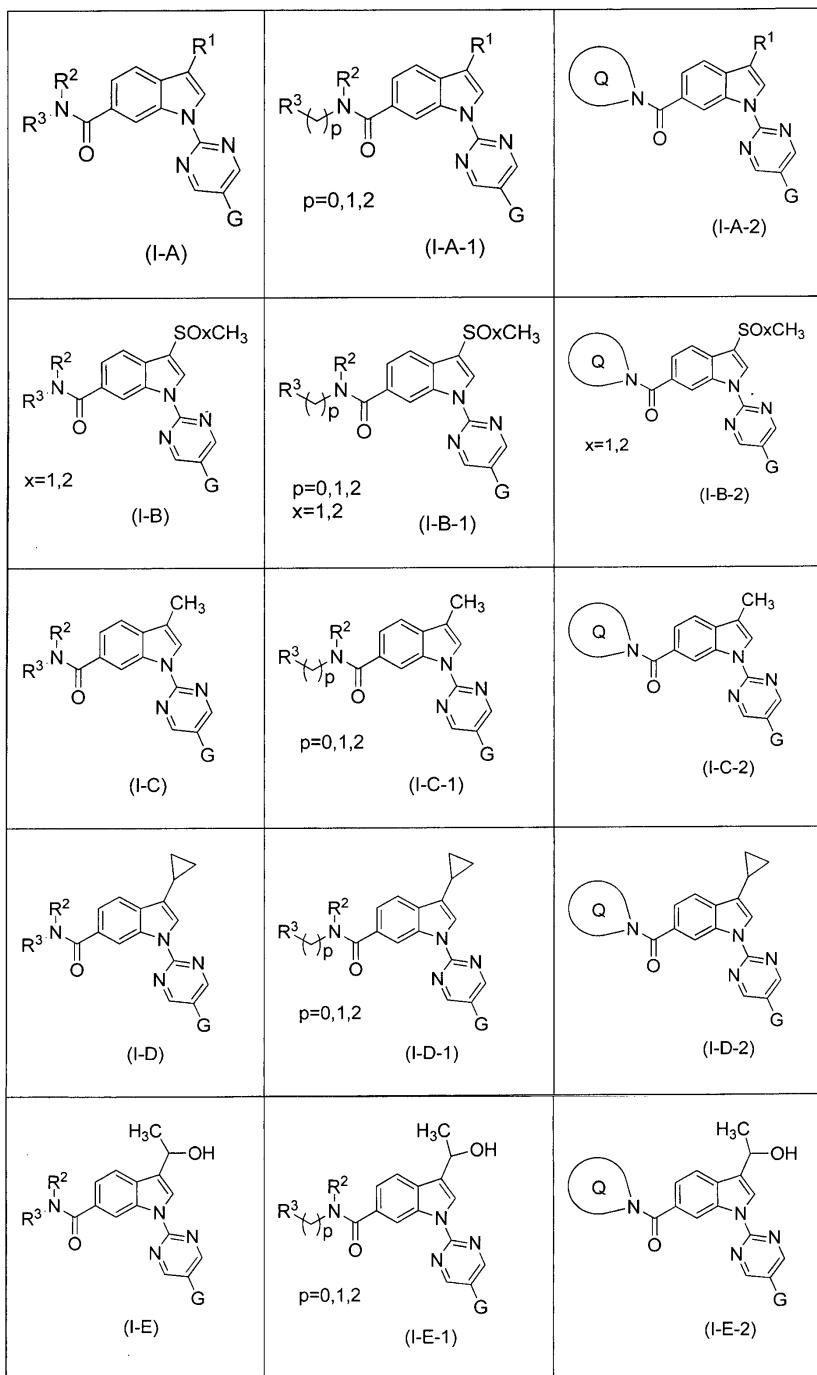
$R^2$  및  $R^3$  중 하나 또는 둘 다가,  $L^1$ 이 결합인, 그룹  $L^1V$ 를 나타내는 경우,  $V$ 는 바람직하게는 상기 언급된 그룹 V1, V2, V4, V5, V7, V9, V10, V12, V13, V15 내지 V17, V23, V25, V26, V31 내지 V36, V38 중 하나로부터 선택되고, 바람직하게는, V1, V2, V4, V7, V9, V12, V13, V34, V38을 나타내고; 가장 바람직하게는 V1, V2, V7 또는 V12를 나타낸다.

[0045]

본원에 제시된 바와 같이 정의되고 A, B 및 C가 각각 CH를 나타내거나; 또는 A, B 또는 C 중 하나가 N을 나타내는 한편 나머지 그룹화가 CH를 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

[0046]

본 발명에 따르면, 다음 화학식 (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1), (I-E-2)를 갖는 화합물들이 바람직하다.



[0047]

[양태 A]에서, 본 발명은,  $R^1$ 이 메틸, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로판-2-일,  $SOCH_3$ ,  $SO_2CH_3$ 을 나타내고 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-A), (I-A-1), (I-A-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.

[0049]

[양태 A-1]에서, 본 발명은, G가 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 및 G17을 나타내고, 바람직하게는 G가 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고, 그룹 G가 치환되지 않거나, 1개, 2개 또는 3개의 치환체 Y로 치환되고, 상기 Y가 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 바람직하게는 F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-A), (I-A-1), (I-A-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.

[0050]

[양태 A-2]에서, 본 발명은, Q가 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25로부터 선택되고; 가장

바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고, 그룹 Q가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체  $X^0$ 로 치환되고, 상기  $X^0$ 가 서로 독립적으로 더욱 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>) 중에서 선택되고, 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH 중에서 선택되고; R<sup>5</sup>가 H, 메틸 또는 에틸이고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-A-2)를 갖는 [양태 A] 또는 [양태 A-1]에 따른 화합물들에 관한 것이다.

[0051] [양태 A-3]에서, 본 발명은, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 서로 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, V1, V2, V12, V7을 나타내고 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, p가 1인 화학식 (I-A) 또는 (I-A-1)를 갖는 [양태 A] 또는 [양태 A-1]에 따른 화합물들에 관한 것이다.

[0052] [양태 B]에서, 본 발명은, G가 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 및 G17을 나타내고, 바람직하게는 G가 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고, 그룹 G가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 Y로 치환되고, 상기 Y가 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 바람직하게는 F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, x가 1 또는 2인 화학식 (I-B), (I-B-1), (I-B-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.

[0053] [양태 B-1]에서, 본 발명은, Q가 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고, 상기 그룹 Q가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체  $X^0$ 로 치환되고, 상기  $X^0$ 가 서로 독립적으로 더욱 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>) 중에서 선택되고, 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH 중에서 선택되고; R<sup>5</sup>가 H, 메틸 또는 에틸이고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-B-2)를 갖는 [양태 B]에 따른 화합물들에 관한 것이다.

[0054] [양태 B-2]에서, 본 발명은, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 서로 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, V1, V2, V12, V7을 나타내고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, p가 1인 화학식 (I-B) 또는 (I-B-1)을 갖는 [양태 B]에 따른 화합물들에 관한 것이다.

[0055] [양태 C]에서, 본 발명은, G가 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 및 G17을 나타내고, 바람직하게는 G가 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고, 그룹 G가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 Y로 치환되고, 상기 Y가 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 바람직하게는 F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-C), (I-C-1), (I-C-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.

[0056] [양태 C-1]에서, 본 발명은, Q가 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고, 그룹 Q가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체  $X^0$ 로 치환되고, 상기  $X^0$ 가 서로 독립적으로 더욱 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>) 중에서 선택되고, 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH 중에서 선택되고; R<sup>5</sup>가 H, 메틸 또는 에틸이고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-C-2)를 갖는 [양태 C]에 따른 화합물들

에 관한 것이다.

- [0057] [양태 C-2]에서, 본 발명은,  $R^2$  및  $R^3$ 이 서로 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, V1, V2, V12, V7을 나타내고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, p가 1인 화학식 (I-C) 또는 (I-C-1)을 갖는 [양태 C]에 따른 화합물들에 관한 것이다.
- [0058] [양태 D]에서, 본 발명은, G가 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 및 G17을 나타내고, 바람직하게는 G가 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고, 그룹 G가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 Y로 치환되고, 상기 Y가 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 바람직하게는 F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-D), (I-D-1), (I-D-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.
- [0059] [양태 D-1]에서, 본 발명은, Q가 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고, 그룹 Q가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 X<sup>0</sup>로 치환되고, 상기 X<sup>0</sup>가 서로 독립적으로 더욱 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>) 중에서 선택되고, 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH 중에서 선택되고; R<sup>5</sup>가 H, 메틸 또는 에틸이고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식(I-D-2)를 갖는 [양태 D]에 따른 화합물들에 관한 것이다.
- [0060] [양태 D-2]에서, 본 발명은, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 서로 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, V1, V2, V12, V7을 나타내고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, p가 1인 화학식 (I-D) 또는 (I-D-1)을 갖는 [양태 D]에 따른 화합물들에 관한 것이다.
- [0061] [양태 E]에서, 본 발명은, G가 G1, G2, G3, G4, G5, G12, G13, G16 및 G17을 나타내고, 바람직하게는 G가 G1, G2, G3, G4 또는 G5를 나타내고, 그룹 G가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 Y로 치환되고, 상기 Y가 서로 독립적으로 F, Cl, CN, OH, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 바람직하게는 F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 중에서 선택되고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식 (I-E), (I-E-1), (I-E-2) 중 하나를 갖는 화합물들에 관한 것이다.
- [0062] [양태 E-1]에서, 본 발명은, Q가 Q6, Q10, Q17, Q18, Q19, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 그룹 Q6, Q10, Q17, Q20, Q21, Q22, Q24 및 Q25를 나타내고, 그룹 Q가 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개의 치환체 X<sup>0</sup>로 치환되고, 상기 X<sup>0</sup>가 서로 독립적으로 더욱 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>) 중에서 선택되고, 바람직하게는 (=O), NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH 중에서 선택되고; R<sup>5</sup>가 H, 메틸 또는 에틸이고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, 화학식(I-E-2)를 갖는 [양태 E]에 따른 화합물들에 관한 것이다.
- [0063] [양태 E-2]에서, 본 발명은, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 서로 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 2-하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 2-메톡시에틸, 1-하이드록시메틸사이클로프로필, 2-하이드록시-2-메틸프로필, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, V1, V2, V12, V7을 나타내고, 모든 나머지 그룹 및 지수가 화학식 I의 화합물의 맥락에서 정의된 바와 같은, p가 1인 화학식 (I-E) 또는 (I-E-1)을 갖는 [양태 E]에 따른 화합물들에 관한 것이다.
- [0064] 본 발명의 의미에서 용어 "생리학적으로 허용되는 염"은 바람직하게는, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물

및 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 산 또는 염기의 염을 포함한다.

[0065] 본 발명의 의미에서 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 염기의 생리학적으로 허용되는 염은 바람직하게는, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과 특히 인간 및/또는 다른 포유동물에서 사용되는 경우 생리학적으로 허용되는 적어도 하나의 무기산 또는 유기산과의 또는 적어도 하나의 무기 염기 또는 유기 염기 각각과의 염을 나타낸다.

[0066] 본 발명의 의미에서 용어 "생리학적으로 허용되는 용매화물"은 바람직하게는, 본 발명에 따른 하나의 화합물의 부가물 및/또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염과 개별 분자 당량의 하나의 용매 또는 그 이상의 용매들을 포함한다.

[0067] 본 발명의 맥락에서, 그리고 본원에서 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "할로겐"은 바람직하게는 라디칼 F, Cl, Br 및 I, 특히 라디칼 F 및 Cl을 나타낸다.

[0068] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬"은 1 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어진 분지형 및 비분지형 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸 (3급-부틸), n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸이다. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 라디칼이 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬 라디칼이 특히 바람직하며, 특히 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필이다. 달리 언급되지 않는 한, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실의 정의는 개별 라디칼의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다.

[0069] 달리 구체화되지 않는 한, 할로알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 할로겐 원자, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 특히 바람직하게는 불소로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 상기 할로알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. 바람직한 할로알킬 라디칼은 CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬 라디칼이 바람직하고, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 할로알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다.

[0070] 달리 구체화되지 않는 한, 할로알콕시 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 할로겐 원자, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 특히 바람직하게는 불소로 교환되는 알콕시 라디칼인 것으로 이해된다. 상기 할로알콕시 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. 바람직한 할로알콕시 라디칼은 OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시 라디칼이 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시 라디칼이 특히 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 할로알콕시 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다.

[0071] 달리 구체화되지 않는 한, 하이드록시알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 하이드록실 그룹으로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 하이드록시알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-하이드록시알킬 라디칼이 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-하이드록시알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-하이드록시알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CH<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH 및 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH이다.

[0072] 달리 구체화되지 않는 한, 시아노알킬 라디칼은, 적어도 하나의 수소가 시아노 그룹으로 교환되는 알킬 라디칼인 것으로 이해된다. 시아노알킬 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며, 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-시아노알킬 라디칼이 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-시아노알킬 라디칼이 특히 바람직하며, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-시아노알킬 라디칼이 가장 특히 바람직하며, 특히 CH<sub>2</sub>-CN, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN 및 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN이다.

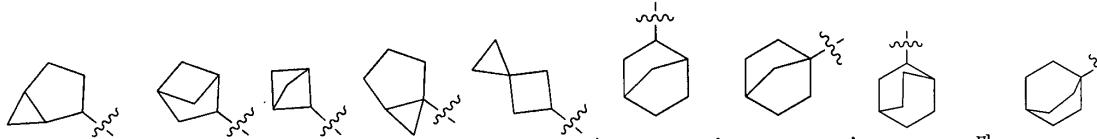
[0073] 본 발명의 맥락에서, 표현 "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌 그룹" 또는 "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬렌 그룹"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 또는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 각각 갖는 비환식 포화 탄화수소 라디칼을 포함하며, 상기 라디칼은 분지형 또는 비분지형일 수 있으며 치환되지 않거나 동일하거나 상이한 치환체에 의해 1회 또는 수회, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5회 치환될 수 있으며 상응하는 모이어티를 주요 구조에 연결한다. 이러한 알킬렌 그룹은 바

람직하게는  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2$  ( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub> $\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$  및  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 알킬렌 그룹은 특히 바람직하게는  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0074] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )-알케닐"은 2 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어지고 적어도 하나의 이중 결합을 갖는, 분지형 및 비분지형의 불포화 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )-알케닐의 예는 에테닐(비닐로도 언급됨), 프로프-1-에닐, 프로프-2-에닐(알릴로도 언급됨), 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 펜트-1-에닐 및 헥스-1-에닐이다. ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )-알케닐이란 명명은 모든 가능한 이성체, 즉, 구조 이성체(structural isomer)(구성 이성체(constitutional isomer)) 및 입체이성체((Z) 및 (E) 이성체)를 포함한다. 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )-알키닐"은 2 내지 6개의 탄화수소 원자들로 이루어지고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 분지형 및 비분지형의 불포화 알킬 그룹을 의미하는 것으로 이해된다. ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )-알키닐의 예는 에티닐이다.

[0075] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "3원 내지 12원의 사이클릭 지방족 환"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 탄소 원자들을 함유하는 사이클릭 지방족 탄화수소를 의미하는 것으로 이해되며, 여기서, 상기 탄화수소는 각각의 경우 포화 또는 불포화(방향족은 아님)의 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있다. 잔기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다.

[0076] 치환족 잔기는 치환족 잔기의 임의의 바람직한 그리고 가능한 환 구성원을 통해 각각의 상위 일반 구조에 결합될 수 있다. ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ ) 치환족 잔기는 추가로, 예를 들면, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸 또는 바이사이클로[2.2.2]옥틸의 경우에서와 같이 단일 또는 다중 브릿지될 수 있다. 바람직한 ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ ) 치환족 잔기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 아다만틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐,



[0077] [0077] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0078] 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ )-모노사이클릭 또는 바이사이클릭 지방족 잔기가 바람직하다. 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐, 특히 사이클로프로필과 같은 ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )-지환족 잔기가 특히 바람직하다.

[0079] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "3원 내지 12원의 헤테로지방족 잔기"는, 각각의 경우 적어도 1개, 적절한 경우 또한 2개 또는 3개의 탄소 원자들이 헤테로원자, 또는 서로 독립적으로 O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, N, NH 및 N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-알킬, 예를 들면, N(CH<sub>3</sub>)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 대체되는, 3 내지 12개, 즉 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 환 구성원을 갖는 헤테로지환족의 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 잔기를 의미하는 것으로 이해되며, 여기서, 상기 환 구성원은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있다. 잔기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다.

[0080] 달리 구체화되지 않는 한, 용어 "5원 또는 6원의 헤테로아릴"은 적어도 1개, 적절한 경우 또한 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 사이클릭 방향족 잔기를 나타내는 것으로 이해되며, 여기서, 상기

혜테로원자는 각각 바람직게는 서로 독립적으로 그룹 S, N 및 O로부터 선택되는 반면, 황 원자는 SO 또는 SO<sub>2</sub> 그룹으로서 산화된 형태로 존재할 수 있으며, 상기 혜테로아릴 잔기는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있어서 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고 혜테로 아릴의 임의의 바람직한 그리고 가능한 위치에 존재할 수 있다. 상위 일반 구조로의 결합은, 달리 나타내지 않는 한, 혜테로아릴 잔기의 임의의 바람직한 그리고 가능한 환 구성원을 통해 수행될 수 있다. 혜테로아릴은 카보사이클릭 또는 혜테로사이클릭인 4-, 5-, 6- 또는 7원 환으로 축합될 수 있으며, 여기서, 상기 혜테로사이클릭 환의 혜테로원자들은 각각 바람직하게는 그룹 S, N 및 O로부터 서로 독립적으로 선택되고, 상기 축합 환은 포화, 부분적으로 불포화된 또는 방향족일 수 있으며, 비치환되거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며; 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있어서 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고 임의의 바람직한 그리고 가능한 위치에 존재할 수 있다. 이러한 혜테로아릴 모이어티의 예는 벤조푸라닐, 벤조 이미다졸릴, 벤조-티에닐, 벤조-티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 카바졸릴, 퀴놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 푸릴(푸라닐), 이미다졸릴, 이미다조-티아졸릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사조일, 이소티아졸릴, 인돌릴, 나프티리디닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 프탈라지닐, 피라졸릴, 피리딜(2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피롤릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 푸리닐, 페나지닐, 티에닐(티오페닐), 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴 및 트리아지닐이다.

[0081]

"알킬", "알케닐", "알키닐", "알킬렌", "지환족", "카보사이클릭 환", "혜테로사이클릭", "사이클로알킬" 및 "혜테로사이클릴"과 같은 비방향족 모이어티와 관련하여, 본 발명의 맥락에서, 용어 "치환된"은 수소 라디칼이 =O, OH, CN, 할로겐, SH, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알키닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-시아노알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-티오알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-티오할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-할로알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-알킬레닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-혜테로사이클로알킬, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-C(O)NH<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CONH<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CONH<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>OH, NH-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>OH, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)-(S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, O-CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CONH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, O-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, O-S(O)<sub>2</sub>OH, O-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시, O-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, O-S(O)<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, S(O)<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 및 S(O)<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체로 대체됨을 의미하는 것으로 이해된다. 모이어티가 1개 초파의 치환체로, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되는 경우, 이들 치환체들은, 예를 들면, CF<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>의 경우에는와 같이 상이하거나 동일한 원자들 상에서 존재할 수 있거나, 또는 CH(Cl)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>의 경우에서와 같이 상이한 위치에서 존재할 수 있다. 1개 초파의 치환체로의 치환은, 예를 들면, CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>의 경우에는와 같이 동일하거나 상이한 치환체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 치환체는 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OH, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, NH-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, CONH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬)<sub>2</sub>, S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 및 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0082]

"페닐" 및 "혜테로아릴"과 같은 방향족 모이어티와 관련하여, 본 발명의 맥락에서, 용어 "치환된"은 수소 라디칼이 OH, 할로겐, CN, SH, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-알키닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-시아노알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-티오알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-티오할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-할로알-

록시,  $(C_1-C_6)$ -알킬렌-S- $(C_1-C_6)$ -알킬,  $(C_3-C_8)$ -사이클로알킬,  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬-( $C_1-C_3$ )-알킬레닐,  $(C_3-C_8)$ -헵테로사이클로알킬, NH<sub>2</sub>, NH( $C_1-C_6$ )-알킬, N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-O-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-C(O)NH<sub>2</sub>, NH-CO-NH-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-CO-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-CO-O-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-CO-N-( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>OH, NH-S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>O( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>N( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-S(O)<sub>2</sub>N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>OH, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>O( $C_1-C_6$ )-알킬, NH( $(C_1-C_6)$ -알킬렌)-S(O)<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ )-알킬, CO<sub>2</sub>H, CO( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-O( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO( $C_1-C_6$ )-알킬, CONH<sub>2</sub>, CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, O-CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, O-CO-N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, O-S(O)<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알킬, O-S(O)<sub>2</sub>OH, O-S(O)<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ )-알콕시, O-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, O-S(O)<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ )-알킬, O-S(O)<sub>2</sub>N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, S(O)( $C_1-C_6$ )-알킬, S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_6$ )-알킬, S(O)<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>O( $C_1-C_6$ )-알킬, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ )-알킬 및 S(O)<sub>2</sub>N(( $C_1-C_6$ )-알킬)<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체로 대체됨을 의미하는 것으로 이해된다. 모이어티가 1개 초과의 치환체로, 예를 들면, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되는 경우, 이들 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직하게는, 상기 치환체들은 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OH, CN, ( $C_1-C_4$ )-알킬, ( $C_1-C_4$ )-하이드록시알킬, ( $C_1-C_4$ )-알록시, ( $C_3-C_6$ )-사이클로알킬, NH<sub>2</sub>, NH( $C_1-C_4$ )-알킬, N( $(C_1-C_4)$ -알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-( $C_1-C_4$ )-알킬, NH-CO-NH-( $C_1-C_6$ )-알킬, NH-CO-N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, NH-S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_4$ )-알킬, CONH<sub>2</sub>, CO-NH( $C_1-C_6$ )-알킬, CO-N( $(C_1-C_6)$ -알킬)<sub>2</sub>, S(O)( $C_1-C_4$ )-알킬 및 S(O)<sub>2</sub>( $C_1-C_4$ )-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0083] 이들의 탁월한 약리학적 활성 때문에, 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1), (I-E-2)의 일반 구조에 따른 화합물이, PDE4 효소의 억제가 유리한 다양한 질환 또는 병태의 치료에 적합하다.

[0084] 이러한 병태 및 질환은 특히 다음과 같다.

[0085] - 관절의 염증성 질환, 특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병: Bechterew's disease), 통풍, 골관절염;

[0086] - 피부의 염증성 질환, 특히 건선, 아토피 피부염, 편평 태선;

[0087] - 눈의 염증성 질환, 특히 포도막염;

[0088] - 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 특히 소화 기관의 염증성 질환, 상기 모든 크론병, 궤양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가풀립과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증;

[0089] - 루푸스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염을 포함하는 내부 기관의 염증성 질환, 특히 SLE(전신 혼반성 루프스);

[0090] - 증식성 질환, 특히 양성 전립성 비대증;

[0091] - 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴;

[0092] - 섬유성 범위(fibrotic spectrum)의 질환, 특히 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증;

[0093] - 암, 특히 조혈암, 그 중에서도 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 특히 CLL 및 CML(만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병), ALL 및 AML(급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병), 및 신경교종;

[0094] - 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압);

[0095] - 심리적 장애, 특히 정신분열증, 우울증, 특히 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애(GAD); 및

[0096] - 말초 또는 중추 신경계 질환, 특히 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, ALS(근위축성 측색 경화

증).

[0097] 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물들의 이점 중 하나는 이들이 선택적 PDE4B 억제제들이라는 점이다. 이 선택성의 이점은, 예를 들면, PDE4D 효소가 억제되지 않거나 부분적으로만 억제된다는 사실로 인해, 이러한 선택적 PDE4B 억제제들의 사용이 부작용을 일으키지 않거나 부작용을 현저히 감소시킨다는 점이다. 바람직하지 않은 부작용은, 예를 들면, 구토와 구역질, 특히 불쾌감, 구토 및 병(sickness)이다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 치료 범위는 유리하다.

[0098] 따라서, 본 발명의 제2 양상에서, 본 발명은 또한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)에 따른 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물(약제)을 제공한다.

[0099] 따라서, 본 발명의 제3 양상에서, 본 발명은 또한, 특히 PDE4 효소, 특히 PDE4B 효소의 억제에 의해 치료될 수 있는 병태 또는 질환 치료용 약제로서 사용하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)에 따른 화합물을 제공한다.

[0100] 따라서, 본 발명의 제4 양상에서, 본 발명은 또한, 관절의 염증성 질환, 특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병), 통풍, 골관절염; 및/또는 피부의 염증성 질환, 특히 건선, 아토피 피부염, 편평태선; 및/또는 눈의 염증성 질환, 특히 포도막염; 위장 질환 및 소화기 증상 호소, 특히 소화 기관의 염증성 질환, 상기 모든 크론병, 케양성 대장염, 및 담낭과 담관의, 가풀립과 소아 폴립의 급성 및 만성 염증; 루푸스 신염, 만성 전립선염, 간질성 방광염을 포함하는 내부 기관의 염증성 질환, 특히 SLE(전신 흥반성 루프스); 및/또는 증식성 질환, 특히 양성 전립성 비대증; 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴; 섬유성 범위의 질환, 특히 간 섬유증, 전신 경화증, 피부경화증; 암, 특히 조혈암, 그 중에서도 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 특히 CLL 및 CML(만성 림프성 및 만성 골수성 백혈병), ALL 및 AML(급성 림프성 및 급성 골수성 백혈병), 및 신경교종; 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압); 심리적 장애, 특히 정신분열증, 우울증, 특히 양극성 우울증, 조울증, 치매, 기억 상실, 범불안 장애(GAD); 및/또는 말초 또는 중추 신경계 질환, 특히 파킨슨병, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌출중, ALS(근위축성 측색 경화증)를 치료하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)에 따른 화합물을 제공한다.

[0101] 따라서, 본 발명의 제4 양상의 바람직한 양태에서, 본 발명은, 관절의 염증성 질환(특히 류마티스 관절염, 건선 관절염, 강직성 척추염(베크테레브병), 통풍, 골관절염), 피부의 염증성 질환(특히 건선, 아토피 피부염, 편평태선) 또는 눈의 염증성 질환(특히 포도막염), 기도의 증가된 점액 생성, 염증 및/또는 폐쇄와 관련된 호흡기 또는 폐 질환, 특히 COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 알레르기성 및 비알레르기성 비염, 폐쇄성 수면 무호흡증, 낭포성 섬유증, 만성 부비동염, 폐기종, 기침, 폐포염, ARDS(급성 호흡곤란 증후군), 폐부종, 기관지 확장증, 폐렴; 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 비만증/지방과다증, 지방간 질환(알콜-유도가 아님), 및/또는 심혈관계 질환, 특히 동맥경화증, PAH(폐동맥 고혈압)를 치료하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물, 특히 수화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물

형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)의 화합물을 제공한다.

[0102] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 또한, 본 발명의 제4 양상에 따른 질환 및 병태 치료용 약제를 제조하기 위한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물, 특히 수화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의 혼합물 형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)의 일반 구조에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

[0103] 본 발명의 추가의 또 다른 양상에서, 본 발명은 또한, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의 혼합물 형태의 치료학적 유효량의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)의 일반 구조에 따른 적어도 하나의 화합물이 투여됨을 특징으로 하는, 인간에서 본 발명의 제4 양상에 따른 질환 및 병태의 치료 방법을 제공한다.

[0104] 사람 또는 환자에게 투여될 활성 성분의 양은 다양하며 환자의 체중, 연령 및 병력에 따라 그리고 투여 유형, 질병의 징후 및 중증도에 따라 좌우된다. 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태로 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)의 일반 구조에 따른 적어도 하나의 화합물이 체중 1kg당 일반적으로 0.01 내지 500mg, 특히 0.05 내지 50mg, 바람직하게는 0.1 내지 25mg 투여된다.

[0105] 본 발명의 제1 양상의 모든 양태, 특히 바람직한 양태는 본 발명의 다른 모든 양상에 대해 준용된다.

[0106] 본 발명에 따른 약제, 약물 및 약제학적 조성물은 액체, 반고체 또는 고형 투여 형태를 취하여 상기 형태로서 그리고 예를 들면, 주사액제, 점액제, 주스, 시럽, 스프레이제, 혼탁액제, 과립제, 정제, 환제, 경피 치료 시스템(transdermal therapeutic systems), 캡슐제, 플라스터제, 좌약, 연고, 크림, 로션, 젤, 에멀젼제 또는 에어로졸로서 투여될 수 있으며, 약제학적 형태에 따라 그리고 투여 경로에 따라, 제시된 형태의 또는 이의 산 또는 염기 형태의, 또는 약제학적으로 안전한, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태의, 또는 이의 용매화물 형태의, 임의로 이의 라세미체, 이의 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태의, 또는 임의의 혼합 비의 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물 형태의 본 발명의 제1 양상에 따른, 특히 화학식 (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1), (I-C-2), (I-D), (I-D-1), (I-D-2), (I-E), (I-E-1) 및 (I-E-2)의 일반 구조에 따른 적어도 하나의 화합물에 추가하여, 담체 물질, 충전제, 용매, 희석제, 계면활성 물질, 염료, 보존제, 봉해제, 슬립 첨가제, 윤활제, 향료 및/또는 결합제와 같은 약제학적 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0107] 보조 물질 및 이의 사용량의 선택은 약제/약물이 경구, 피하, 비경구, 정맥 내, 질내, 폐, 복강내, 경피, 근육내, 비강, 협측 또는 직장 수단에 의해 또는 국부로, 예를 들면, 피부, 점막 및 눈의 감염에 의한 투여 여부에 좌우된다. 특히, 정제, 향정(pastille), 캡슐제, 과립제, 점액제, 주스 및 시럽 형태의 제제는 경구 투여에 적합하며; 용제, 혼탁액제, 쉽게 재구성가능한 흡입용 분말 및 스프레이는 비경구, 국소 및 흡입 투여에 적합하다. 임의로, 피부 침투를 촉진시키는 제제를 첨가한, 용해된 형태 또는 플라스터의 데포 제형에서 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 경피 투여에 적합한 제제이다. 직장, 점막, 비경구, 경구 또는 경피 투여에 적합한 제제 형태는 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물을 지연된 방출을 토대로 전달할 수 있다.

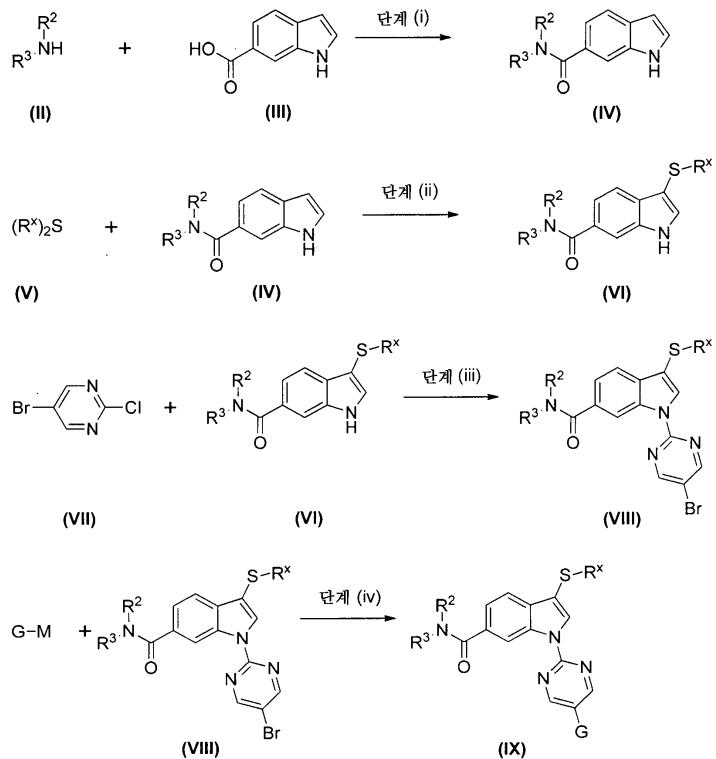
[0108] 본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물의 제조는, 예를 들면, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton PD (1985), 특히 part 8, chapters 76 to 93]에 기재된 바와 같이, 약제학적 제형의 선행 기술로부터 익히 공지된 제제, 장치, 방법 및 과정을 사용하여 수행된다. 본 발명에 따른 화합물은 본원에 기재된 방식으로 또는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0109] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 유기 화학 분야에서의 일반적인 지식에 따라 또는 본원에 기재된 방식(하기 반응식 참조)으로 또는 유사하게 합성될 수 있다. 본원에 기재된 합성 경로에서의 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 일부 경우에 있어서 본원의 합성 실시예에 예시되어 있다.

[0110] 달리 언급되지 않는 한, 하기 반응식에서, 하기 반응식에 나타낸 화합물들에서 모든 치환체, 화학적 모이어티, 변수 및 지수는 본 발명의 제1 양상과 관련하여 본원에서 정의되어 있으며, R<sup>x</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸이다.

#### 화학식(I-A)의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법(01):

[0112] 반응식 01:



[0113]

[0114] 단계(i): 화학식(II)의 아민을 1H-인돌-6-카복실산(III)과 반응시켜 화학식 (IV)를 갖는 상응하는 1H-인돌-6-카복스아미드를 형성하는 단계

[0115] 단계(i)에서, 화학식(II)의 아민과 화학식(III)의 화합물의 커플링은 웹타이드 화학(예를 들면, Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467)으로부터 공지된 방법들에 의해 수행된다. 적합한 커플링 시약은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들면, 카보디이미드(예를 들면, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC))를 포함하며, 적합한 용매(예를 들면, N,N-디메틸포름아미드) 중에서 사용된다.

[0116] 단계(ii): 화학식(V)의 디알킬티오에테르를 화학식(IV)의 1H-인돌-6-카복스아미드와 반응시켜 화학식(VI)의 3-(알킬티오)-1H-인돌을 형성하는 단계

[0117] 단계(ii)에서, 화학식(IV)의 1H-인돌-6-카복스아미드를 당업계에 공지된 방법들(예를 들면, Heterocycles 1976, 4(4), 729)에 의해 화학식(VI)의 상응하는 3-(알킬티오)-1H-인돌로 전환시킨다. 예를 들면, 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 용매 중에서 화학식(V)의 디알킬티오에테르를 N-클로로석신이미드로 처리하여 석신이미도-설포늄 염을 생성한 다음, 승온에서 화학식(IV)의 카복스아미드와 반응시켜 화학식(VI)의 화합물을 생성하였다. 화학식(VI)의 3-(알킬티오)-1H-인돌은 또한 대안적인 방법들을 통해, 예를 들면, 화합물들(VI)의 인돌 환의 3번 위치에서의 할로겐화에 이어 NaSMe와 같은 친핵체로 친핵성 치환시켜 수득할 수 있다(참조: Journal of Heterocyclic Chemistry 2007, 44, 967).

[0118] 단계(iii): 5-브로모-2-클로로파리미딘(VII)을 화학식(VI)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1H-인돌)과 반응시키는 단계

합성 방법(01)의 단계(iii)는 5-브로모-2-클로로피리미딘(VII)과 화학식(VI)을 갖는 알킬티오 화합물 3-(알킬티오)-1H-인돌파의 반응으로 화학식(VIII)의 화합물을 형성한다. 이 반응은 용매 중에서 염기의 존재하에 친핵성 방향족 치환을 위한 공지된 방법들로 수행된다. 적합한 용매의 예는 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 또는 디메틸실록사이드이다. 적합한 염기의 예는 칼륨 3-급-부틸레이트, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 수성 수산화나트륨 및 탄산칼륨이다. 이 반응은 대략 50°C 내지 대략 200°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 반응은 바람직하게는 100°C 내지 150°C 범위의 온도에서 수행된다. 5-브로모-2-클로로피리미딘 대신에, 2개의 할로겐이 다른 적합한 이탈 그룹으로 대체되는 대안적인 2,5-디-치환된 피리미딘이 사용될 수 있다. 대안적으로는, 화학식(VIII)의 화합물은, 합성 방법(02)의 단계(i)에 기재된 바와 같이, 예를 들면, 염산과 같은 산의 존재하에, N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 또는 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화학식(VI)의 화합물을 반응시킴에 의해 수득할 수 있다.

단계(iv): 화학식(VIII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 "G-M"과 반응시켜 화학식(IX)의 화합물을 형성하는 단계

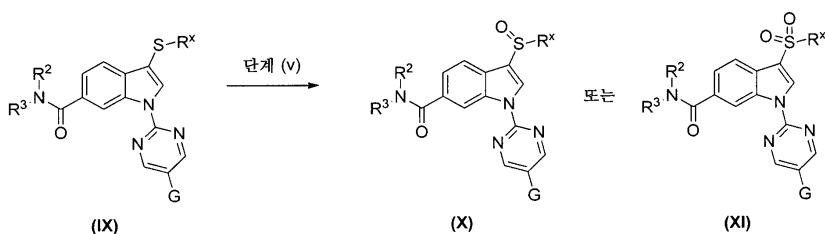
화합물 "G-M"에서 G는 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 기재된 의미를 가지며, M은 다음에 정의된 바와 같다:

스즈키 커플링(Suzuki coupling)을 수행하는 경우, M은  $B(OH)_2$ (보론산),  $B(OR^a)_2$ (보론산 에스테르)( $R^a$ 는  $(C_1-C_6)$ -알킬, 바람직하게는 메틸을 나타낸다) 또는 임의로  $(C_1-C_6)$  알킬-치환된 1,3,2-디옥사보롤란(예를 들면, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란; 피나콜 보론산 에스테르)을 나타내고, 스틸 커플링(Stille coupling)을 수행하는 경우, M은  $SnR^b_3$  ( $R^b$ 는  $(C_1-C_6)$ -알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸을 나타내고; 예를 들면, M =  $Sn(CH_3)_3$ (= 트리메틸스타닐) 또는  $SnBn_3$ (= 트리부틸스타닐))을 나타낸다.

합성 방법(01)의 이 단계(iv), 즉 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 반응은 당업계에 익히 공지된 방법들에 따라 수행된다(참조: Tetrahedron 2005, 61, 2245-67). 스즈키 커플링은, 예를 들면, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐/트리-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트, 테트라카이스(트리-페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물과 같은 촉매 및 염기(예를 들면, 탄산세슘 또는 탄산칼륨)의 존재하에 용매 또는 용매의 혼합물(용매 블렌드)(예를 들면, 물의 존재하에 또는 부재하에 THF, 디옥신 또는 아세토니트릴) 중에서 수행될 수 있다.

임의로 협성 방법(01)은 단계(v)를 추가로 포함한다:

단계(v): 화학식(IX)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1-(페리미딘-2-일)-1H-인돌)을 화학식(X) 및 (XI)의 상용하는 셀룰사이드 또는 셀룰 각각으로 산화시키는 단계

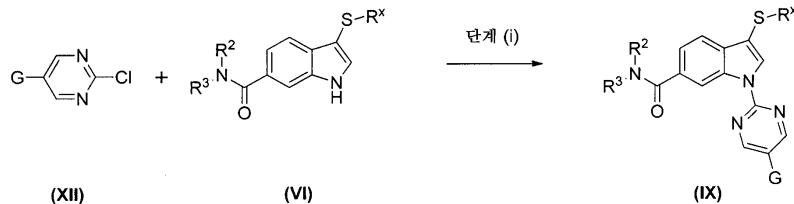


합성 방법(01)의 이 단계(v)는 화학식(IX)의 화합물을 적절한 반응 조건하에 산화제와 반응시킴을 포함한다. 적합한 산화제는, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 냉각하에 또는 실온에서 특정한 기간 동안  $m$ -클로로페록시벤조산이다. 화학식(IX)의 출발 물질의 양을 기준으로 하여 적절한 양 또는 등가의 산화제를 선택함에 의해, 화학식(X)의 설풀사이드 또는 화학식(XI)의 설풀이 수들 되도록 사화 반응을 제어할 수 있다.

#### 화학식(I-A)의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법(02):

[0129]

## 반응식 02:



[0130]

[0131] 단계(i): 화학식(XII)의 2-클로로페리미딘 화합물을 화학식(VII)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1H-인돌)과 반응시키는 단계

[0132]

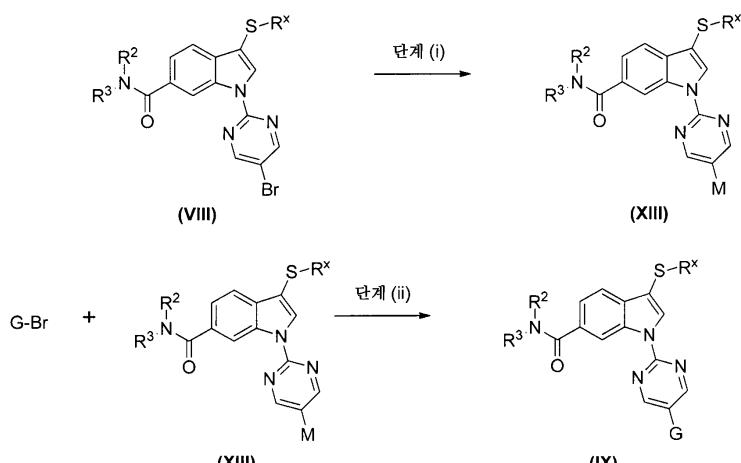
합성 방법(02)의 이 단계(i), 즉 화학식(XII)의 2-클로로페리미딘과 화학식(VI)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1H-인돌)의 반응은 합성 방법(01)의 단계(iii)에 기재된 바와 같이 친핵성 방향족 치환을 위한 조건하에 수행될 수 있다. 대안적으로, 반응은 부흐발트-하르트빅 반응(Buchwald-Hartwig reaction)으로도 공지되어 있는 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 수행될 수 있다(참조: Angewandte Chemie, International Edition 2008, 47(34), 6338-6361). 이 반응에 적합한 촉매는, 예를 들면, 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 바람직하게는 50 내지 150°C의 온도에서 팔라듐(II) 아세테이트/4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크сан趸(Xanphos)이다.

[0133]

### 화학식(I-A)의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법(03):

[0134]

### 발음식 03:



[0135]

[0136]

상기 반응식 03에서, M은 합성 방법(01)에서 화합물들 "G-M"과 관련하여 기재된 의미를 갖거나, M은  $B(OH)_2$ (보론산),  $B(OR^a)_2$ (보론산 에스테르)( $R^a$ 는  $(C_1-C_6)$ -알킬, 바람직하게는 메틸을 나타낸다) 또는 임의로  $(C_1-C_6)$  알킬-치환된 1,3,2-디옥사보롤란, 예를 들면, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 또는 피나콜 보론산 에스테르,  $SnR^b_3$ (이때,  $R^b$ 는  $(C_1-C_6)$  알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸이다), 예를 들면,  $Sn(CH_3)_3$ ,  $SnBn_3$ , 트리메틸스타닐 또는 트리부틸스타닐을 나타낸다.

[0137]

단계(i): 화학식(VIII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화학식(XIII)의 화합물로 전환시키는 단계

[0138]

합성 방법(03)의 이 단계(i), 즉 화학식(VIII)의 화합물의 화학식(XIII)의 화합물로의 전환은 문헌(참조: Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 7508-7510; Journal of Organic Chemistry 2000, 65, 164-168)으로부터 공지된 팔라듐-촉매된 반응 조건하에 수행될 수 있다.

[0139]

적합한 반응 조건은, 예를 들면, 디옥산 또는 DMSO와 같은 용매 중에서 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디플로로팔라듐(II) 착물 및 칼륨 아세테이트와 같은 촉매의 사용을 포함한다. 브로모 치환체가 트리플레이트, 세 포네이트 또는 요오드화물과 같은 또 다른 할로겐화물에 의해 대체되는 화학식(VIII)의 화합물 또한 이 반응에

서 적합한 치환체로서 사용될 수 있다.

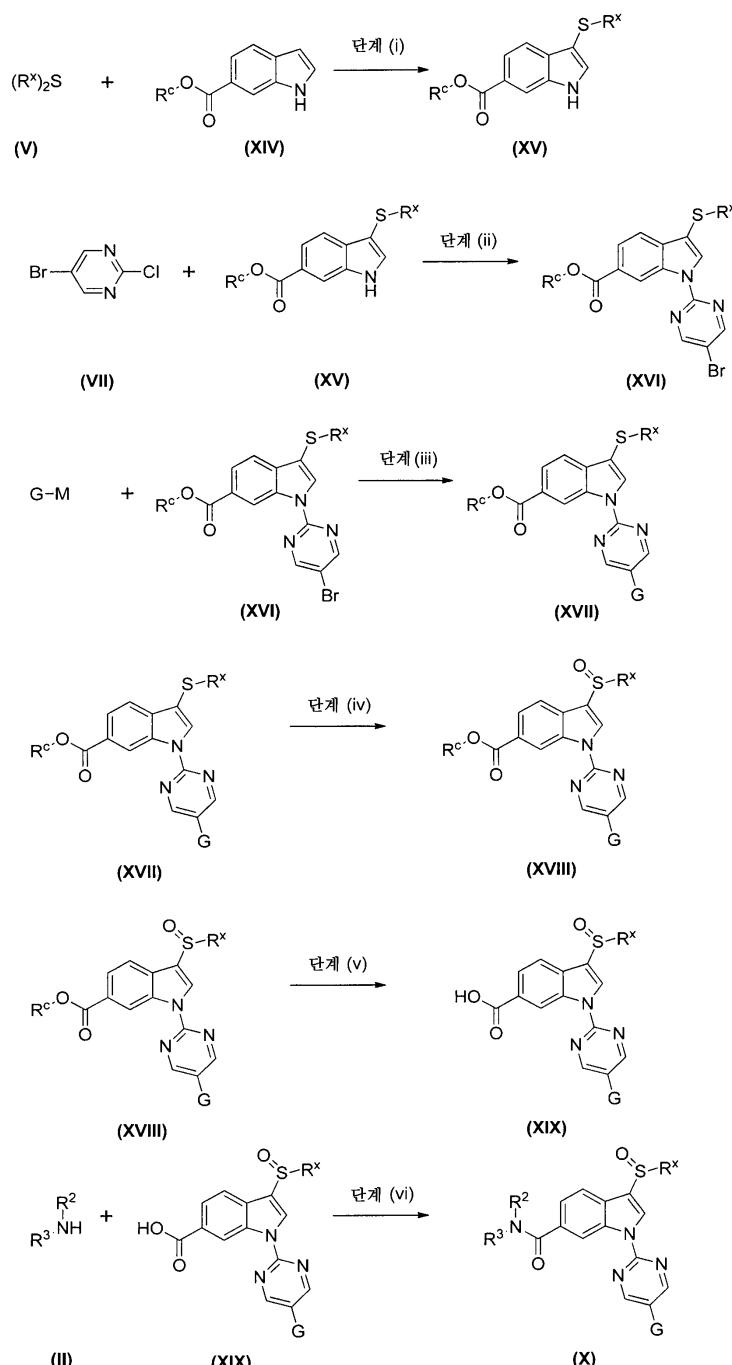
[0140] 대안적으로, 화학식(VIII)의 화합물을 화학식(XIII)의 화합물로 전환시킬 수 있으며, 여기서, M은  $\text{SnR}^y_3$ 을 나타내고, 이때  $R^y$ 는 ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 바람직하게는 메틸 및 부틸이다(예를 들면, M =  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{SnBn}_3$ , 트리메틸스티닐 또는 트리부틸스티닐 화합물들).

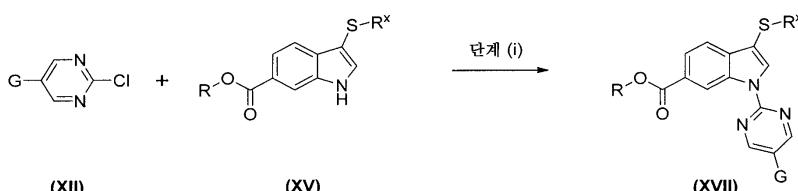
[0141] 단계(ii): 화학식(XIII)의 화합물을 스즈키 또는 스틸 반응 조건하에 화합물 G-Br과 반응시키는 단계

[0142] 합성 방법(03)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XIII)의 화합물과 화합물 G-Br의 반응은 합성 방법(01)의 단계(iv)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행된다. 상기 반응은 또한 브로모 치환체 "-Br"○ 트리플레이트, 설포네이트, 또는 요오드화물 또는 염화물과 같은 또 다른 할로겐화물로 대체되는 화합물들 G-Br를 사용하여 수행될 수 있다.

[0143] 화학식(I-A)의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법(04):

[0144] 반응식 04:





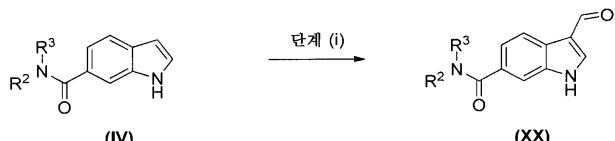
[0162]

단계(i): 화학식(XII)의 2-클로로페리미딘 화합물을 화학식(XV)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1H-인돌)과 반응시키는 단계

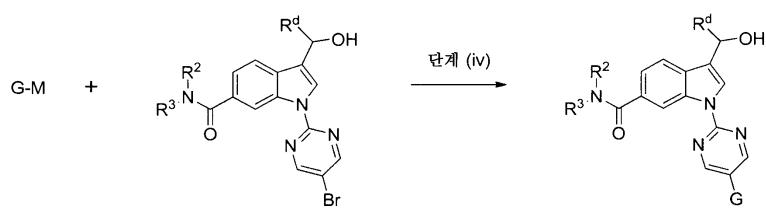
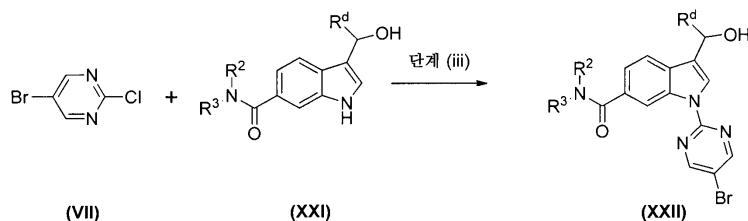
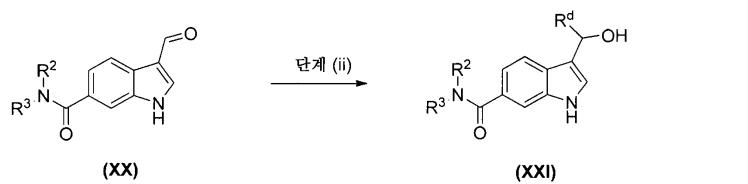
합성 방법(05)의 이 단계(i), 즉 화학식(XII)의 2-클로로페리미딘과 화학식(XV)의 알킬티오 화합물 (3-(알킬티오)-1H-인돌)의 반응은 합성 방법(02)의 단계(i)에 기재된 방법들을 사용하여 수행될 수 있다.

## 화학식(I-A)의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법(06):

### 반응식 06:



[0167]



[0168]

이 반응식 06에서, R<sup>d</sup>는 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬을 나타내고, 화합물 G-M에서 G 및 M은 상기 언급된 의미를 갖는다.

[0170]

단계(i): 화학식(IV)의 화합물을 빌스마이어-학(Vilsmeier-Haack) 반응 조건하에 화학식(XX)의 화합물로 전환시키는 단계

[0171]

합성 방법(06)의 이 단계(i), 즉 화학식(IV)의 화합물의 화학식(XX)의 화합물로의 전환은 빌스마이어-학 반응 조건하에 수행한다(참조: Synlett 2003, 1, 138-139). 따라서, N,N-디메틸포름아미드와 옥시염화인의 반응은 화학식(XX)의 화합물의 형성하에 0°C 내지 100°C 온도에서, 바람직하게는 0°C 내지 30°C 온도에서 화학식(IV)의 화합물과 반응하는 클로로이미늄 염을 형성시킨다.

[0172]

단계(ii): 화학식(XX)의 화합물을 화학식(XXI)의 화합물로 전환시키는 단계

[0173]

합성 방법(06)의 이 단계(ii), 즉 화학식(XX)의 화합물을  $R^d$ 가 수소인 화학식(XXI)의 화합물로 전환시키는 것은 알데하이드를 1급 알콜로 환원시키는 표준 조건하에 수행된다. 적합한 환원 시약은 메탄올과 같은 용매 중에서  $0^\circ\text{C}$  내지  $30^\circ\text{C}$  범위의 온도에서, 예를 들면, 나트륨 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드와 같은 알킬 보로하이드라이드이다.  $R^d$ 가 ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-알킬인 화학식(XXI)의 화합물은 그리나르 반응(Grignard reaction) 조건하에 화학식(XX)의 화합물과 알킬 마그네슘 할라이드의 반응으로부터 수득된다. 상기 반응은 전형적으로 디에틸 에테르 또는 THF와 같은 용매 중에서 바람직하게는  $-70^\circ\text{C}$  내지  $0^\circ\text{C}$  범위의 온도에서 수행된다.

[0174]

단계(iii): 5-브로모-2-클로로페리미딘(VII)을 화학식(XXI)의 화합물과 반응시키는 단계

[0175]

합성 방법(06)의 이 단계(iii), 즉 5-브로모-2-클로로페리미딘(VII)을 화학식(XXI)의 화합물과 반응시켜 화학식

(XXII)의 화합물을 형성하는 것은 합성 방법(01)의 단계(iii)에 기재된 방법들에 의해 각각 수행된다.

[0176] 단계(iv): 화학식(XXII)의 화합물을 팔라듐-촉매된 가교-결합 반응 조건하에 화합물 G-M과 반응시켜 화학식(XXIII)의 화합물을 형성하는 단계

[0177] 합성 방법(06)의 단계(iv), 즉 화합물 G-M과 화학식(XXII)의 화합물의 반응은 합성 방법(01)의 단계(iv)에 기재된 바와 같은 스틸 또는 스즈키 커플링 반응 조건하에 수행된다.

[0178] 본 발명의 제1 양상에 따른 화합물은 하기 표 1에 구체화되어 있으며, 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

[0179] [표 1]

화합물 번호	구조	화합물명
1		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설파닐)-1H-인돌-6 일)(모르폴린)-메타논
2		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설파닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1 일)파리미딘-5-일)벤조니트릴

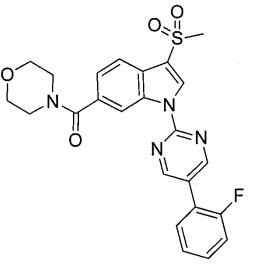
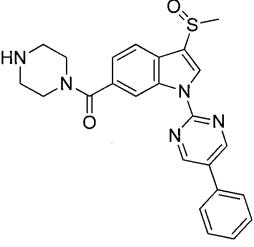
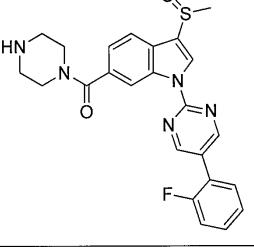
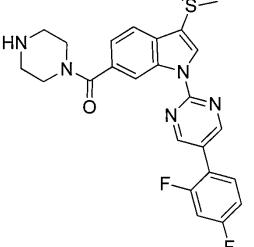
[0180]

화합물 번호	구조	화합물명
3		(1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
4		(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
5		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
6		(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0181]

화합물 번호	구조	화합물명
7		3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드
8		2-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일) 벤조니트릴
9		(1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일) (모르풀리노)메타논
10		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노) 메타논

[0182]

화합물 번호	구조	화합물명
11		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
12		(3-(메틸설파닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논
13		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설파닐)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논
14		(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설파닐)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논

[0183]

화합물 번호	구조	화합물명
15		3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드
16		2-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
17		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
18		(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

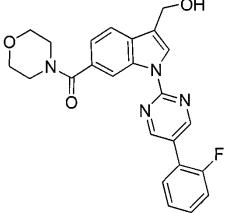
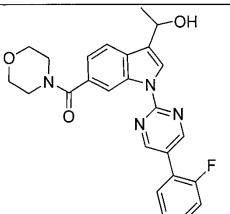
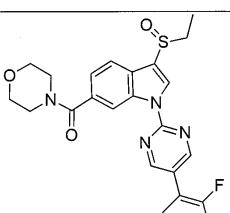
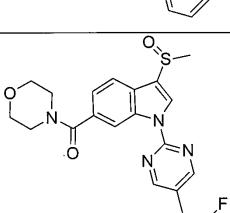
[0184]

화합물 번호	구조	화합물명
19		3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드
20		2-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
21		(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논
22		3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드

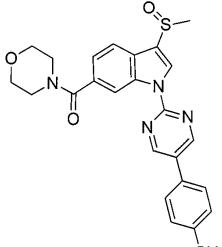
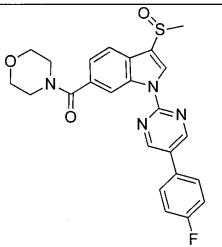
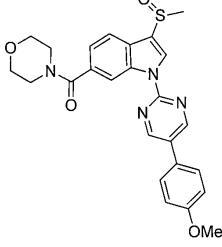
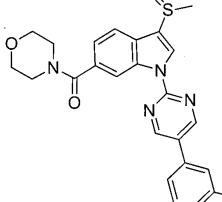
[0185]

화합물 번호	구조	화합물명
23		(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(피페라진-1-일)메타논
24		(1-(5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(피페라진-1-일)메타논
25		2-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴
26		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(피페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴

[0186]

화합물 번호	구조	화합물명
27		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
28		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
29		(3-(에틸설피닐)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
30		(1-(5-(2,3-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0187]

화합물 번호	구조	화합물명
31		4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
32		(1-(5-(4-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
33		(1-(5-(4-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
34		(1-(5-(3-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

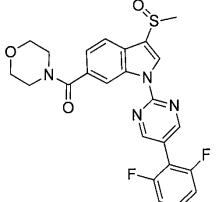
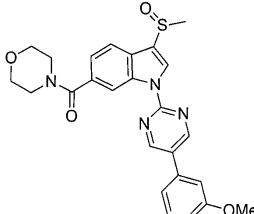
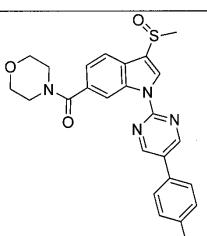
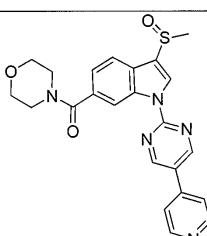
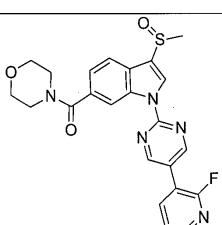
[0188]

화합물 번호	구조	화합물명
35		3-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤즈아미드
36		(3-(메틸설퍼닐)-1-(5-(3-(메틸설퍼닐)페닐)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
37		(3-(메틸설퍼닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
38		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
39		(1-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0189]

화합물 번호	구조	화합물 명
40		3-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴
41		(1-(5-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
42		4-(2-(3-(메틸설퍼닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드
43		4-플루오로-3-(2-(3-(2-(2-아민-4-플루오로페닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드

[0190]

화합물 번호	구조	화합물명
44		(1-(5-(2,6-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
45		(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
46		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(p-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
47		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리딘-4-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
48		(1-(5-(2-플루오로파리딘-3-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0191]

화합물 번호	구조	화합물명
49		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리딘-3-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
50		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
51		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파리미딘-1-일)메타논
52		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
53		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0192]

화합물 번호	구조	화합물명
54		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
55		(1,4-디아제판-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
56		4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온
57		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(5-옥소파리린-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
58		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(파리린-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0193]

화합물 번호	구조	화합물명
59		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(파롤리딘-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
60		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(1,4-옥사제판-4-일)메타논
61		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
62		N-(사이클로프로필메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
63		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0194]

화합물 번호	구조	화합물명
64		1-(5-(2-플루오로페닐)-4-메틸-1H-인돌-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
65		1-(5-(2-플루오로페닐)-4-메틸-1H-인돌-2-일)-N-메톡시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
66		(1-(5-(2-플루오로페닐)-4-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)-(R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논
67		(1-(5-(2-플루오로페닐)-4-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논
68		(R)-3-아미노피롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)-4-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0195]

화합물 번호	구조	화합물명
69		(R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논
70		4-(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온
71		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일)메타논
72		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메톡시페페리딘-1-일)메타논
73		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-하이드록시페페리딘-1-일)메타논

[0196]

화합물 번호	구조	화합물명
74		(2,2-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
75		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(옥세탄-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
76		4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)-1-메틸피페라진-2-온
77		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(메톡시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
78		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논

[0197]

화합물 번호	구조	화합물명
79		(1-(5-(2-플루오로페닐)-3-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
80		(1-(5-(2-플루오로페닐)-3-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-하이드록시파페리딘-1-일)메타논
81		(1-(5-(2-플루오로페닐)-3-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-하이드록시파페리딘-1-일)메타논
82		(1-(5-(2-플루오로페닐)-3-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-메톡시파롤리딘-1-일)메타논
83		1-(5-(2-플루오로페닐)-3-메틸설피닐)-N-(옥세탄-3-일메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0198]

화합물 번호	구조	화합물명
84		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-메틸모르폴리노)메타논
85		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-메틸모르폴리노)메타논
86		(1-(5-(4-하이드록시페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
87		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
88		(3-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

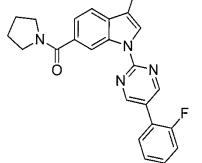
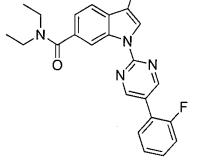
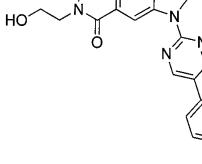
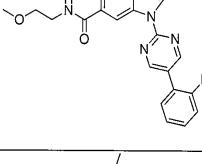
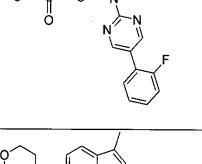
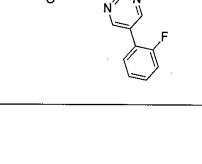
[0199]

화합물 번호	구조	화합물명
89		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(1,3-옥사지난-3-일)메타논
90		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
91		(5,5-디)메틸-1,3-옥사지난-3-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논
92		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디 메틸프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
93		4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)페라진-2-온
94		1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)테트라하이드로파리미딘-4(1H)-օ

[0200]

화합물 번호	구조	화합물명
95		N-(사이클로헥실메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
96		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
97		N-사이클로헥실-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
98		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로펜틸)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
99		아제티딘-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논
100		N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드

[0201]

화합물 번호	구조	화합물명
101		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
102		N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
103		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
104		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
105		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(파페리딘-1-일)메타논
106		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0202]

화합물 번호	구조	화합물명
107		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-메톡시프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
108		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(푸란-2-일메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
109		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페라진-1-일)메타논
110		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(3-하이드록시파페리딘-1-일)메타논
111		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(3-메틸모르폴리노)메타논
112		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드
113		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

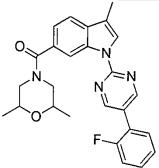
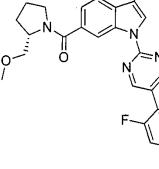
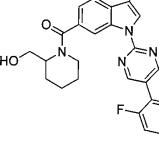
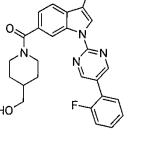
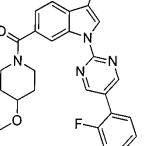
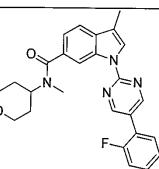
[0203]

화합물 번호	구조	화합물명
114		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시시사이클로부틸)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
115		N-(2-(디메틸아미노)2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
116		N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
117		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(티오모르폴리노)메타논
118		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-N-(파리딘-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
119		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(파리딘-4-일메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0204]

화합물 번호	구조	화합물명
120		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(푸란-2-일메틸)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
121		(R)-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논
122		(4-에틸파페라진-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논
123		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논
124		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(1-메틸파페리딘-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
125		(2,6-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논 (이성체 1)

[0205]

화합물 번호	구조	화합물명
126		(2,6-디메틸포르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논 (이성체 2)
127		(S)-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-(메톡시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
128		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논
129		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논
130		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메톡시파페리딘-1-일)메타논
131		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-N-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

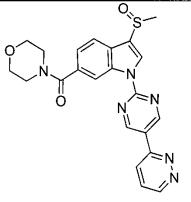
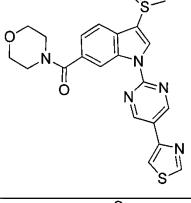
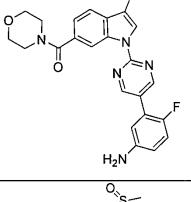
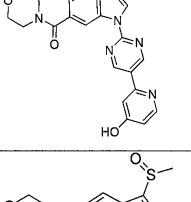
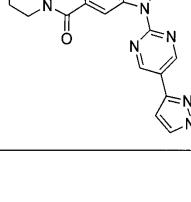
[0206]

화합물 번호	구조	화합물명
132		1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3-메틸- ((테트라하이드로-2H-파란-4-일)메틸)-1H-인돌- 6-카복스아미드
133		(1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3-메틸- 1H-인돌-6-일)(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7- 일)메타논
134		3-(4-(1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3- 메틸-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1- 일)프로판니트릴
135		1-(4-(1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3- 메틸-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)에타논
136		1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3-메틸-N- (2-(2-옥소파롤리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-6- 카복스아미드
137		(1-(5-(2-(플루오로페닐)-4H-파라민-2-일)-3-메틸- 1H-인돌-6-일)(4-(2-하이드록시에틸)파페라진-1- 일)메타논

[0207]

화합물 번호	구조	화합물명
138		메틸 3-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미도)프로파노에이트
139		N-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
140		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)메타논
141		(1-(5-(4-메틸페닐)-6-옥소-1H-인돌-3-일)(모르폴리노)메타논
142		(1-(5-(4-메틸파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
143		(1-(5-(2-하이드록시에틸)-6-옥소-1H-인돌-3-일)(모르풀리노)메타논

[0208]

화합물 번호	구조	화합물명
144		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리다진-3-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
145		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(티아졸-4-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
146		(1-(5-(5-아미노-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
147		(1-(5-(4-하이드록시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
148		(1-(5-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0209]

화합물 번호	구조	화합물명
149		(1-(5-(3-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
150		(1-(5-(3-플루오로파리미딘-4-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
151		4-(3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온
152		4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온
153		4-(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온
154		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 (에난티오미 1)

[0210]

화합물 번호	구조	화합물명
155		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 (에난티오머 2)
156		(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
157		(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논 (에난티오머 1)
158		(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논 (에난티오머 2)
159		(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
160		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논 (에난티오머 1)

[0211]

화합물 번호	구조	화합물명
161		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(에난티오머 2)
162		(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
163		(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(에난티오머 1)
164		(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(에난티오머 2)
165		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(에난티오머 1)
166		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(에난티오머 2)

[0212]

화합물 번호	구조	화합물명
167		(R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
168		1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
169		(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-일)메타논
170		1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(1-(하이드록시-2-메틸프로필)사이클로프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
171		1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
172		(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-메톡시페롤리딘-1-일)메타논

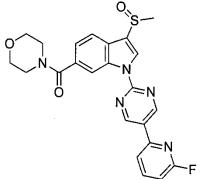
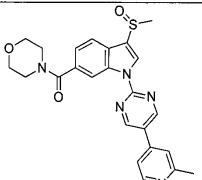
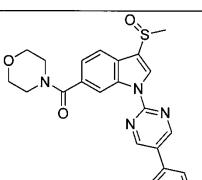
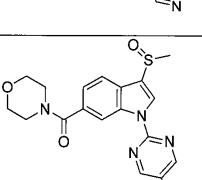
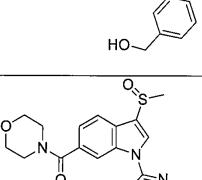
[0213]

화합물 번호	구조	화합물명
173		2-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세트산
174		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
175		2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵坦-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
176		8-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온
177		메틸 2-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세테이트
178		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-메틸모르폴리노)메타논

[0214]

화합물 번호	구조	화합물명
179		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-메틸모르폴리노)메타논
180		(1-(5-(6-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
181		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)이소니코티노니트릴
182		(1-(5-(4-플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
183		6-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)파롤리노니트릴
184		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0215]

화합물 번호	구조	화합물명
185		(1-(5-(6-플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
186		(1-(5-(2-메틸파리딘-4-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
187		(1-(5-(2-플루오로파리딘-4-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
188		(1-(5-(3-(하이드록시메틸)페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
189		(1-(5-(3-에틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0216]

화합물 번호	구조	화합물명
190		메틸 4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트
191		4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조산
192		메틸 3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트
193		3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조산

[0217]

화합물 번호	구조	화합물명
194		(1-(5-(3-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
195		5-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)티오펜-3-카보니트릴
196		5-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)티오펜-3-카복스아미드
197		5-(2-(3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-메틸티오펜-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
198		(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0218]

화합물 번호	구조	화합물명
199		6-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)나코틴아미드
200		(1-(5-(5-플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
201		(1-(5-(3-(플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
202		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)이소니코틴아미드
203		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)티아졸-4-카보니트릴

[0219]

화합물 번호	구조	화합물명
204		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)티아졸-4-카복스아미드
205		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-메틸티아졸-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
206		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(5-메틸티아졸-2-일)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
207		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르몰린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)티아졸-5-카보니트릴
208		2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르몰린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)티아졸-5-카복스아미드

[0220]

화합물 번호	구조	화합물명
209		2-(1-(5-(4-아미노페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
210		(1-(5-(4-(디메틸아미노)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
211		(3-(메틸설피닐)-1-(티아졸-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
212		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리다진-4-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
213 및 214		4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온 (에난티오머 1 및 2)

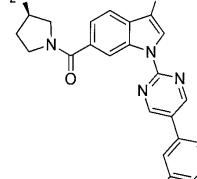
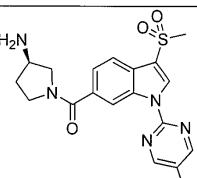
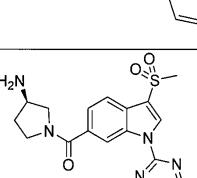
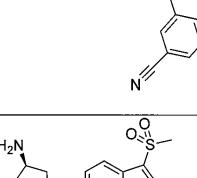
[0221]

화합물 번호	구조	화합물명
215 및 216		4-(3-(메틸설퍼닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온 (에난티오머 1 및 2)
217 및 218		4-(1-(5-(3-(메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온 (에난티오머 1 및 2)
219		(1-(5-(2-(플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(하이드록시메틸)모르폴리노)메타논
220		(1-(5-(2-(플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-(하이드록시메틸)모르폴리노)메타논
221		N-(2-아미노에틸)-1-(5-(2-(플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0222]

화합물 번호	구조	화합물명
222		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(헥사하이드로페놀로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논
223		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
224		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
225		3-(2-((R)-3-아미노파리미딘-1-카보닐)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일-4-플루오로벤조니트릴
226		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0223]

화합물 번호	구조	화합물명
227		((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
228		(R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
229		(R)-3-(2-(6-(3-아미노페롤리딘-1-카보닐)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)-4-플루오로벤조니트릴
230		(R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

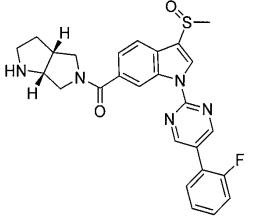
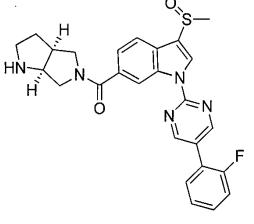
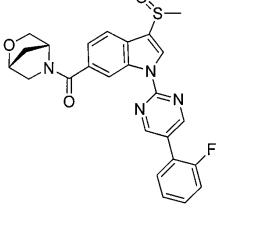
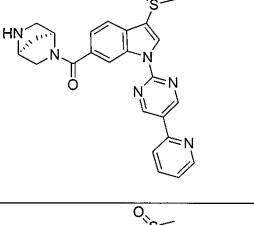
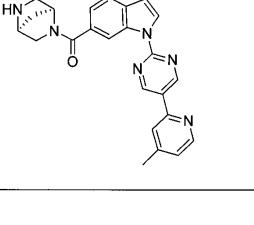
[0224]

화합물 번호	구조	화합물 명
231		(R)-(3-아미노피리미딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논
232		(1R,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
233		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
234		(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
235		(1R,4R)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

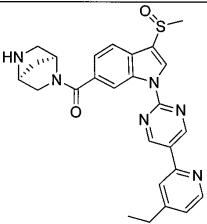
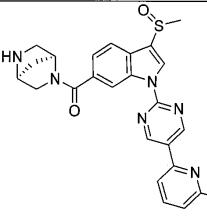
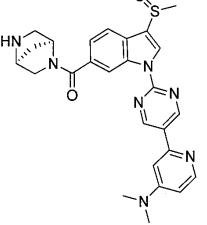
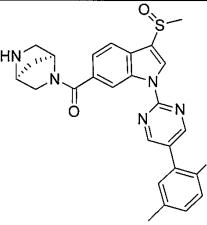
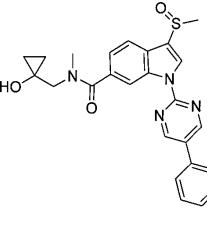
[0225]

화합물 번호	구조	화합물명
236		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
237		(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
238		(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논
239		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논
240		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논

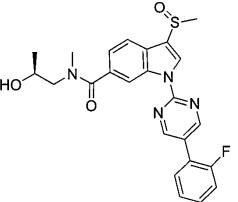
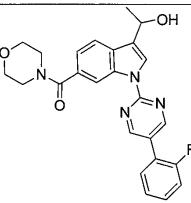
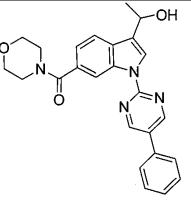
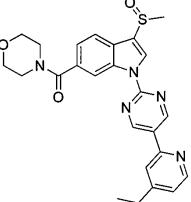
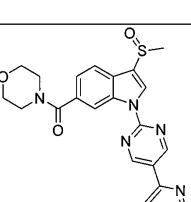
[0226]

화합물 번호	구조	화합물명
241		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)메타논
242		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)메타논
243		(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
244		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
245		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(4-메틸파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

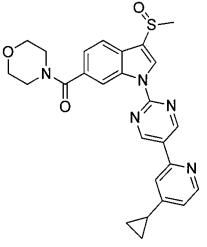
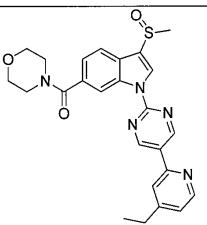
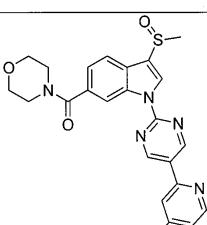
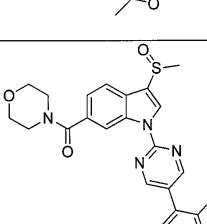
[0227]

화합물 번호	구조	화합물명
246		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵坦-2-일(1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
247		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵坦-2-일(1-(5-(6-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
248		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵坦-2-일(1-(5-(디메틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
249		(1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵坦-2-일(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
250		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0228]

화합물 번호	구조	화합물명
251		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
252 및 253		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 (예 난티오며 1 및 2)
254 및 255		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논 (예 난티오며 1 및 2)
256		(1-(5-(4-이소프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
257		(3-(메틸설퍼닐)-1-(5-(4-(프로포-1-인-1-일)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

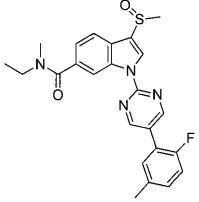
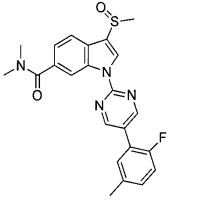
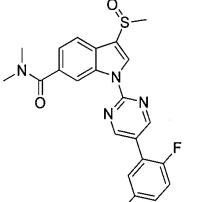
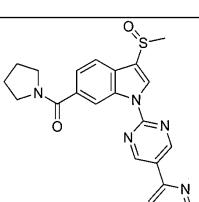
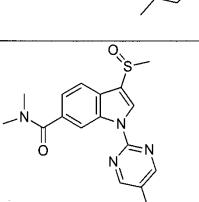
[0229]

화합물 번호	구조	화합물명
258		(1-(5-(4-사이클로프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
259		(1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
260		(1-(5-(4-에톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
261		(1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

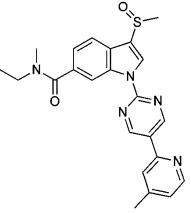
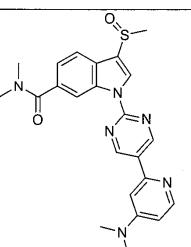
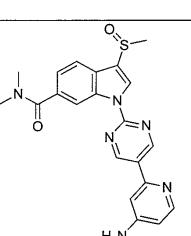
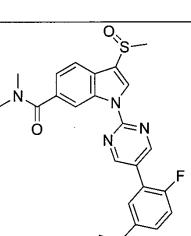
[0230]

화합물 번호	구조	화합물명
262		(1-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
263		(1-(5-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
264		4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르풀린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)페닐아세테이트
265		(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논

[0231]

화합물 번호	구조	화합물명
266		N-에틸-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N, N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
267		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
268		1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
269		(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
270		N,N-디메틸-1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0232]

화합물 번호	구조	화합물명
271		N-에틸-N-메틸-1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
272		1-(5-(4-(디 메틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N,N-디 메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
273		1-(5-(4-아미노파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N,N-디 메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
274		1-(5-(4-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디 메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

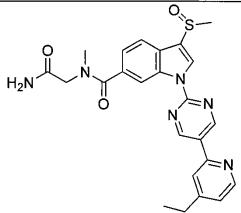
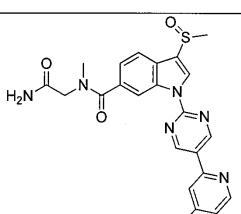
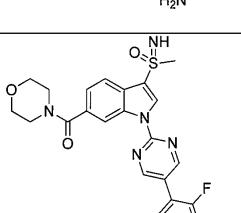
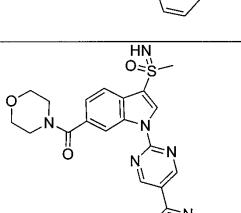
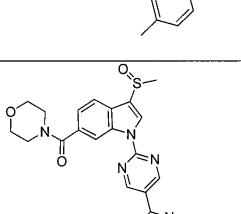
[0233]

화합물 번호	구조	화합물명
275		(1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
276		(1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
277		(1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
278		1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
279		N-(2-օ-미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

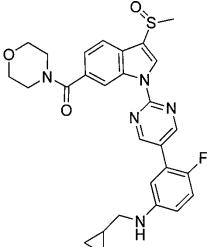
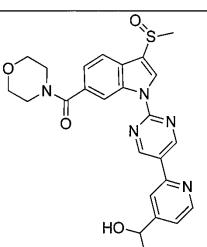
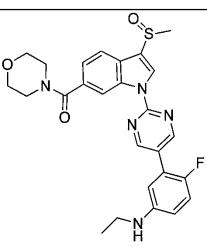
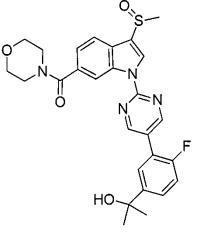
[0234]

화합물 번호	구조	화합물명
280		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
281		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
282		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
283		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
284		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-(디메틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0235]

화합물 번호	구조	화합물명
285		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-에틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
286		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-아미노피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
287		(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(S-메틸설피닐)이미돌릴)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
288		(1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일)-3-(S-메틸설피닐)이미돌릴)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
289		(1-(5-(4-(2-하이드록시에틸)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

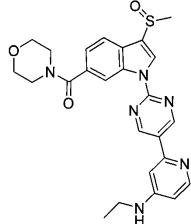
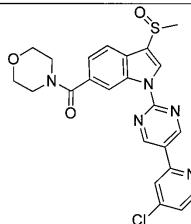
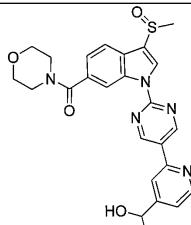
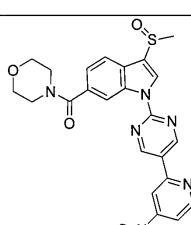
[0236]

화합물 번호	구조	화합물명
290		(1-(5-((사이클로프로필메틸)아미노)-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
291		(1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
292		(1-(5-(에틸아미노)-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
293		(1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0237]

화합물 번호	구조	화합물명
294		(1-(5-(2-풀루오로-5-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
295		(1-(5-(4-(1-하이드록시사이클로프로필)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
296		(1-(5-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
297		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(파롤리딘-1-일)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

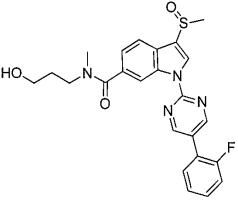
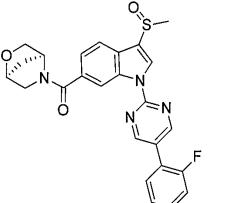
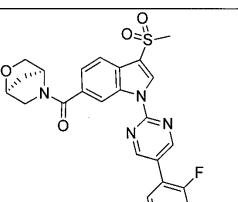
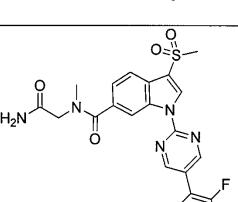
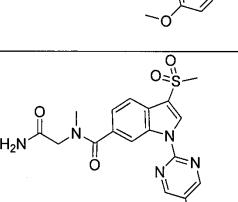
[0238]

화합물 번호	구조	화합물명
298		(1-(5-(4-(에틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
299		(1-(5-(4-클로로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
300		(1-(5-(4-(1-하이)드록시에틸)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
301		(3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(파롤리딘-1-일)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0239]

화합물 번호	구조	화합물명
302		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
303		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
304		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
305		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
306		(5,6-디하이드로파리딘-1(2H)-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0240]

화합물 번호	구조	화합물명
307		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
308		(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
309		(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
310		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
311		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0241]

화합물 번호	구조	화합물명
312		(1-(5-(4-클로로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
313		N,N-디메틸-3-(메틸설포닐)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
314		N,N-디메틸-1-(5-(6-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
315		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
316		1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0242]

화합물 번호	구조	화합물명
317		N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
318		(3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
319		(1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
320		(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
321		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)메타논

[0243]

화합물 번호	구조	화합물명
322		1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N,N-디 메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
323		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
324		(1-(5-(4-((methylsulfonyl)methyl)pyridin-2-yl)-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)imidazol-2-yl)-3-(methylsulfonyl)-1H-indole-6-일)(모르폴리노)메티논
325		(1-(5-(4-((methylsulfonyl)methyl)pyridin-2-yl)-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)imidazol-2-yl)-3-(methylsulfonyl)-1H-indole-6-일)(모르풀리노)메타논

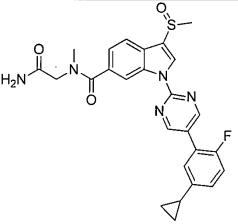
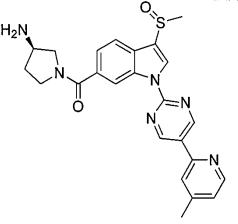
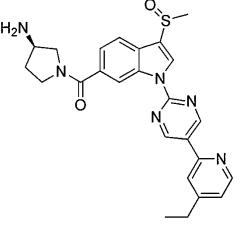
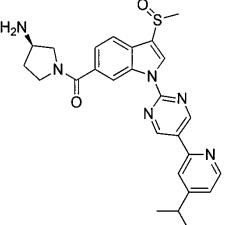
[0244]

화합물 번호	구조	화합물명
326		(1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
327		(1-(5-(4-사이클로프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
328		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
329		(1-(5-(4-(2-하이드록시에틸)-2-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논

[0245]

화합물 번호	구조	화합물명
330		(1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
331		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
332		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
333		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-사이클로프로필파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설플파닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
334		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설플파닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

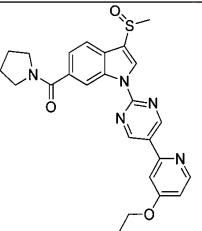
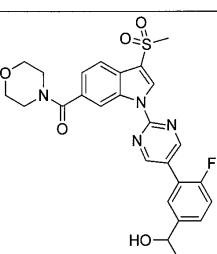
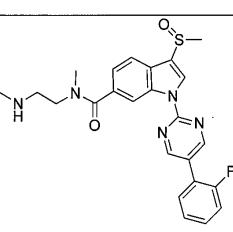
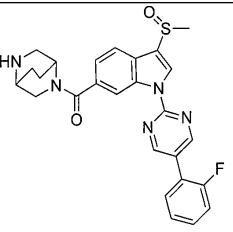
[0246]

화합물 번호	구조	화합물명
335		N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
336		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
337		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
338		((R)-3-아미노파리미딘-1-일)(1-(5-(4-이소프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

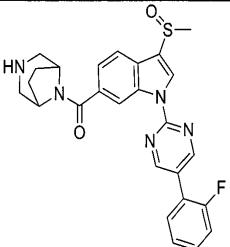
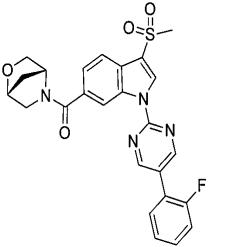
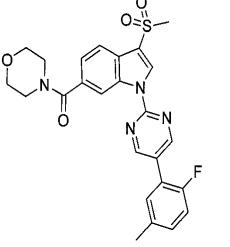
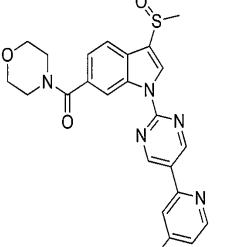
[0247]

화합물 번호	구조	화합물명
339		((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)(1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
340		(R)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
341		(1-(5-(4-사이클로프로필피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(피롤리딘-1-일)메타논
342		(1-(5-(4-메톡시피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(피롤리딘-1-일)메타논

[0248]

화합물 번호	구조	화합물명
343		(1-(5-(4-에톡시페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논
344 및 345		(1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 (에난티오머 1 및 2)
346		1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
347		2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0249]

화합물 번호	구조	화합물명
348		3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
349		(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
350		(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논
351 및 352		(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀리노)메타논 (에난티오머 1 및 2)

[0250]

화합물 번호	구조	화합물명
353		(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
354		(3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노) 메타논
355		아제티딘-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
356		N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
357		N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0251]

화합물 번호	구조	화합물명
358		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페페리딘-1-일)메타논
359		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-메틸피롤리딘-1-일)메타논
360		N-(사이클로프로필메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
361		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-메틸파페리딘-1-일)메타논
362		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(3-메틸파페리딘-1-일)메타논

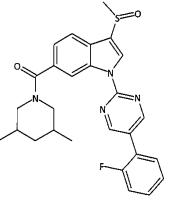
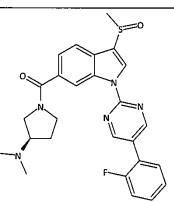
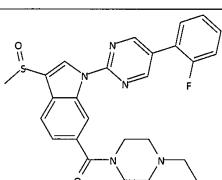
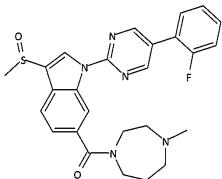
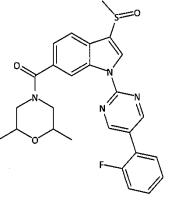
[0252]

화합물 번호	구조	화합물명
363		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페리딘-1-일)메타논
364		아제판-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
365		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페라진-1-일)메타논
366		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디이소프로필-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
367		N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0253]

화합물 번호	구조	화합물명
368		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(티오모르폴리노)메타논
369		3-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)프로판산
370		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논
371		(2-에틸피페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
372		(3,5-디메틸피페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 1)

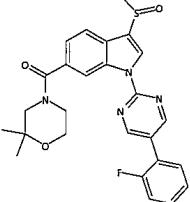
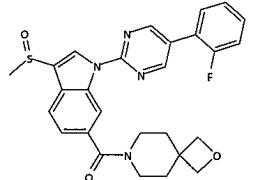
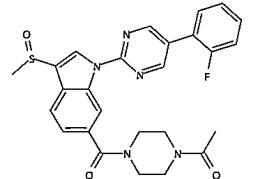
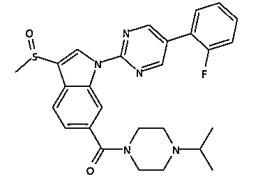
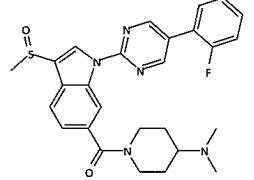
[0254]

화합물 번호	구조	화합물명
373		(3,5-디 메틸 피페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 2)
374		((R)-3-(디메틸아미노)프로필리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
375		(4-에틸피페라진-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
376		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논
377		(2,6-디 메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 1)

[0255]

화합물 번호	구조	화합물 명
378		(2,6-디 메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 2)
379		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논
380		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논
381		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메톡시파페리딘-1-일)메타논
382		1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

[0256]

화합물 번호	구조	화합물명
383		(2,2-디 메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
384		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-옥사-7-아자스페로[3.5]노난-7-일)메타논
385		1-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)에타논
386		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-이소프로필파페라진-1-일)메타논
387		(4-(디메틸아미노)파페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0257]

화합물 번호	구조	화합물명
388		메틸 1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-카복실레이트
389		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(2-하이드록시에틸)파라진-1-일)메타논
390		(1,1-디옥시도티오모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
391		3-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)프로판니트릴
392		(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(2-메톡시에틸)파페라진-1-일)메타논

[0258]

화합물 번호	구조	화합물명
393		에틸 1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트
394		에틸 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)피페라진-1-카복실레이트
395		2-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[0259]

[0260] 하기 약어들은 실험 설명에 사용된다.

[0261]

APCI = 대기압 화학 이온화; (AtaPhos)2PdCl<sub>2</sub> = 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II); BINAP = 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸; BOP = (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트; calc.= 계산치; CDI = 카보닐디이미다졸; d = 일; dba = 디벤질리텐-아세톤; DavePhos = 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐; DMAP = N,N-디메틸파리딘-4-아민; DME = 디메톡시에탄; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설픰사이드; EDC×HCl = 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; ES-MS = 전자분무 질량 분석기(ES-MS); eq. = 당량; h = 시간; HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트; HOEt = 1-하이드록시벤조트리아졸 일수화물; min. = 분; MTBE = 메틸-3급-부틸에테르; NMP = N-메틸-2-피롤리돈; PdCl<sub>2</sub>(dppf) = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물; R<sub>t</sub> = 체류 시간; SFC = 초임계 유체 크로마토그래피; T3P = 1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물, tBuXPhos = 2-디-3급-부틸포스피노-2,4,6-트리이소프로필-1,1-바이페닐; tert = 3급; TFA = 2,2,2-트리플루오로아세트산; THF = 테트라하이드로푸란; TLC = 박층 크로마토그래피; TOFMS = 타임-오브-플라이트 질량 분석기; Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산坦.

[0262]

[0263] 하기 분석용 HPLC 방법들이 사용되었다:

방법 1:

[0264]

컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 5.0μm); 컬럼 온도: 35°C

[0265]

유량: 1.0mL/분

[0266]

주입 용적: 3μl

[0267]

검출: 215 및 254nm

[0268]

이동상 A: 아세토니트릴; 이동상 B: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트

[0269]

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
7	55	45	1.0
10	95	5	1.0
14	95	5	1.0
17	5	95	1.0
20	5	95	1.0

[0270]

방법 2:

[0272] 컬럼: Sunfire C18(150mm×4.6mm, 3.5μm); 컬럼 온도: 주위

[0273] 유량: 1.0mL/분

[0274] 주입 용적: 3μl

[0275] 검출: 215 및 254nm

[0276] 이동상 A: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산; 이동상 B: 물 중 0.1% 포름산

[0277] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
7	55	45	1.0
10	95	5	1.0
14	95	5	1.0
17	5	95	1.0
20	5	95	1.0

[0278]

방법 3:

[0280] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18(100mm×2.1mm, 1.7μm); 컬럼 온도: 35°C

[0281] 유량: 0.3mL/분

[0282] 주입 용적: 0.5μl

[0283] 검출: 215 및 254nm

[0284] 이동상 A: 물 중 5mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0285]

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	0.3
0.6	5	95	0.3
1.5	15	85	0.3
4	55	45	0.3
5.5	95	5	0.3
7.8	95	5	0.3
9	5	95	0.3
10	5	95	0.3

[0286]

방법 4:컬럼: XBridge C18( $4.6 \times 50\text{mm}$ ,  $5.0\mu\text{m}$ ); 장치: Shimadzu Prominence

유량: 1.2mL/분

검출: 220 및 260nm

이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토나트릴

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

[0293]

질량 분광법 조건

장치: API 2000 LC/MS/MS(제조사: Applied Biosystem); 이온화 기술: API 공급원을 사용한 ESI; 디클러스팅 전위: 화합물의 이온화에 따라 10 내지 70V;

질량 범위: 100 내지 800amu

주사 유형: Q1

극성: + Ve

이온 공급원: 터보 분무

이온 분무 전압: +Ve 모드에 대해 +5500

질량 공급원 온도: 200°C

방법 5:컬럼: Zorbax Extend C18( $4.6 \times 50\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$ ); 장치: Shimadzu Prominence

유량: 1.2mL/분

검출: 220 및 260nm

이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토나트릴

[0307] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

[0308] 질량 분광법 조건

[0309] 장치: API 2000 LC/MS/MS(제조사: Applied Biosystem)

[0310] 이온화 기술: API 공급원을 사용한 ESI

[0311] 디클러스팅 전위: 화합물의 이온화에 따라 10 내지 70V

[0312] 질량 범위: 100 내지 800amu

[0313] 주사 유형: Q1

[0314] 극성: + Ve

[0315] 이온 공급원: 터보 분무

[0316] 이온 분무 전압: +Ve 모드에 대해 +5500

[0317] 질량 공급원 온도: 200°C

[0318] 방법 6:

[0319] 컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 3.5μm); 컬럼 온도: 25°C

[0320] 유량: 1.0mL/분

[0321] 주입 용적: 2μl

[0322] 검출: 215 및 254nm

[0323] 이동상 A: 아세토니트릴; 이동상 B: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트

[0324] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
7	55	45	1.0
10	95	5	1.0
14	95	5	1.0
16	100	0	1.0
18	5	95	1.0
20	5	95	1.0

[0325] 방법 7:

[0326] 컬럼: Zorbax Extend C18(4.6×50mm, 5μm)

[0327] 장치: Shimadzu Prominence

[0328] 컬럼 온도: 25°C

[0329] 주입 용적: 2μl

[0332] 유량: 1.0mL/분

[0333] 검출: 220 및 260nm

[0334] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트

[0335] 이동상 B: 아세토니트릴

[0336] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	95	5	1.0
1	95	5	1.0
7.0	50	50	1.0
10.0	10	90	1.0
11.0	10	90	1.0
12.0	95	5	1.0

[0337]

[0338] 질량 분광법 조건

[0339] 장치: API 2000 LC/MS/MS(제조사: Applied Biosystem)

[0340] 이온화 기술: API 공급원을 사용한 ESI

[0341] 디클러스팅 전위: 화합물의 이온화에 따라 10 내지 70V

[0342] 질량 범위: 100 내지 800amu

[0343] 주사 유형: Q1

[0344] 극성: + Ve

[0345] 이온 공급원: 터보 분무

[0346] 이온 분무 전압: +Ve 모드에 대해 +5500

[0347] 질량 공급원 온도: 200°C

[0348] 방법 8:

[0349] 컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 5.0μm); 컬럼 온도: 25°C

[0350] 유량: 1.2mL/분

[0351] 주입 용적: 2μl

[0352] 검출: 215 및 254nm

[0353] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0354] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.2
2	55	45	1.2
5	70	30	1.2
7	95	5	1.2
10	95	5	1.2
12	100	0	1.2
14	5	95	1.2
16	5	95	1.2

[0355]

[0356] 방법 9:

[0357] 컬럼: Acuity UPLC BEH C18(100mm×2.1mm, 1.7 $\mu$ m)

[0358] 컬럼 온도: 35°C

[0359] 유량: 0.3mL/분

[0360] 주입 용적: 1 $\mu$ l

[0361] 검출: 215 및 254nm

[0362] 이동상 A: 물 중 0.025% TFA

[0363] 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.025% TFA

[0364] 구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	0.3
0.6	5	95	0.3
1.5	15	85	0.3
4	55	45	0.3
5.5	95	5	0.3
7.8	95	5	0.3
9	5	95	0.3
10	5	95	0.3

[0365]

방법 10:

[0366] 컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 5.0 $\mu$ m); 컬럼 온도: 25°C

[0367] 유량: 1.0mL/분

[0368] 주입 용적: 2 $\mu$ l

[0369] 검출: 215 및 254nm

[0370] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0371]

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
5	55	45	1.0
8	95	5	1.0
14	95	5	1.0
15	95	5	1.0

[0372]

방법 11:

[0373] 컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 5.0 $\mu$ m); 컬럼 온도: 25°C

[0374] 유량: 1.0mL/분

[0375] 주입 용적: 2 $\mu$ l

[0376] 검출: 215 및 254nm

[0377] 이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0380]

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	30	95	1.0
7	55	95	1.0
10	95	85	1.0
15	95	45	1.0
16	100	5	1.0
18	30	5	1.0
20	30	5	1.0

[0381]

방법 12:

[0382] 컬럼: XBridge C18(150mm×4.6mm, 5.0μm); 컬럼 온도: 25°C

[0383]

유량: 1.2mL/분

[0384]

주입 용적: 2μl

[0385]

검출: 215 및 254nm

[0386]

이동상 A: 물 중 10mM 암모늄 아세테이트; 이동상 B: 아세토니트릴

[0387]

구배:

시간(분)	% A	% B	유량(ml/min)
0	5	95	1.2
1.2	5	95	1.2
3	55	45	1.2
5	70	30	1.2
7	95	5	1.2
10	95	5	1.2
12	100	0	1.2
14	5	95	1.2
16	5	95	1.2

[0388]

일반적인 과정 1(스즈키 커플링):

[0389]

탄산칼륨(6.9mmol, 3.0당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.21mmol, 0.1당량) 및 트리-3급-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.12mmol, 0.05당량)를 실온에서 아르곤 대기하에 탈기된 THF/물(25mL, 4:1) 중의 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일(모르폴리노)-메타논(2.3mmol, 1.0당량) 및 폐닐 보론산(2.8mmol, 1.2당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시켰다. 후처리를 위해, 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카 젤 100 내지 200매쉬, 에틸 아세테이트와 석유 에테르의 블렌드]로 정제하였다.

[0390]

일반적인 과정 2(메틸설폐사이드를 생성하기 위한 산화):

[0391]

m-클로로페옥시벤조산(0.22mmol, 1.0당량)을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 3-(알킬티오)-1-(페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(0.22mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로서, 예를 들면, 에틸 아세테이트(대안적인 용매 시스템은 메탄올과 디클로로메탄의 블렌드일 것이다)를 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다.

[0392]

일반적인 과정 3(메틸설폐온을 생성하기 위한 산화):

[0393]

m-클로로페옥시벤조산(1.2mmol, 3.0당량)은 실온에서 디클로로메탄(10mL) 중의 3-(알킬티오)-1-(페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(0.4mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(10mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 용출액으로서 메탄올과 디클로로메탄의 블렌드(대안적인 용매 시

스텝은 에틸 아세테이트/석유 에테르의 블렌드일 것이다)를 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다.

[0396] 일반적인 과정 4(스즈키 커플링):

THF/물(25mL, 4:1) 중의 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드(1.88mmol, 1.0당량) 및 페닐 보론산(2.25mmol, 1.2당량)의 교반된 용액을 실온에서 15분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. 탄산칼륨(0.78g, 5.63mmol, 3.0당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.171g, 0.187mmol, 0.1당량) 및 트리-3급-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.027g, 0.094mmol, 0.05당량)를 첨가하고, 30°C에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피[실리카 젤 100 내지 200메쉬, 예를 들면, 에틸 아세테이트/석유 에테르 1:2]로 정제하였다.

[0398] 합성 실시예 1: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6일)(모르폴리노)-메타논(화합물 번호 1)

1a) (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.844g, 6.21mmol, 0.05당량), EDC×HCl(26.09g, 136.64mmol, 1.1당량) 및 모르폴린(12.9g, 149.06mmol, 1.2당량)을 DMF(150mL) 중의 1H-인돌-6-카복실산(20.0g, 124.22mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반을 계속한 다음, 물(200mL)을 반응 혼합물을 부어넣었다. 혼합물을 디클로로메탄(2×150mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 16.0g(이론치의 56%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.28 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.65-3.48 (m, 8H).

1b) (3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

디메틸설판(8.17mL, 109.32mmol, 1.1당량)을 0°C에서 디클로로메탄(50mL) 중의 N-클로로석신이미드(14.53g, 109.32mmol, 1.1당량)의 교반된 혼탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 디클로로메탄(120mL) 중의 (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(16.0g, 99.37mmol, 1.0당량)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시키고, 크실렌(100mL)으로 대체하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 주위 온도로 냉각시킨 다음, 실리카 젤 컬럼[100 내지 200메쉬, 메탄올/디클로로메탄 = 1:19]을 통해 통과시켰다. 수득한 생성물(16.0g)은 추가의 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.51 (s, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 8H), 2.56 (s, 3H).

1c) (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

칼륨 3급-부톡사이드(9.75g, 86.95mmol, 1.5당량) 및 5-브로모-2-클로로페리미딘(11.21g, 57.97mmol, 1.0당량)을 DMF(100mL) 중의 (3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(16.0g, 57.97mmol, 1.0당량)에 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(2×100mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 여과제거하고, 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:1]로 정제하였다. 수율: 8.0g(2단계에 걸쳐 32%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.06 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 3.78-3.34 (m, 8H), 2.52 (s, 3H).

1d) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

탄산칼륨(5.73g, 41.57mmol, 3.0당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.26g, 1.39mmol, 0.1당량) 및 트리-3급-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.2g, 0.69mmol, 0.05당량)를 실온에서 아르곤 대기하에 THF/물(100mL, 4:1) 중의 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(6.0g, 13.85mmol, 1.0당량) 및 (2-플루오로페닐)보론산(2.31g, 16.62mmol, 1.2당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬; 에틸 아세테이트/

석유 에테르 = 2:3]로 정제하였다. 수율: 4.0g(이론치의 64%).

[0410]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 3.78-3.34 (s, 8H), 2.54 (s, 3H).

[0411] 1e) (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0412] 일반적인 과정 2에 따라 (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논(100mg, 0.223mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 70mg(이론치의 67%). 용융 범위: 214 내지 217°C. HPLC(방법 1): R<sub>t</sub> = 9.14분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 464.8

[0413]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.20 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 3.64 (brs, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0414] 합성 실시예 2: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(화합물 번호 2)

[0415] 2a) 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴

[0416] 일반적인 과정 1에 따라 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(1.0g, 2.309mmol, 1.0당량) 및 (5-시아노-2-플루오로페닐)보론산(0.451g, 2.77mmol, 1.2당량)으로부터 합성하였다. 수율: 0.4g(이론치의 36%)

[0417]  $^1\text{H}$  NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.8-3.36 (m, 8H), 2.55 (s, 3H).

[0418] 2b) 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)-벤조니트릴

[0419] 2a) 하에 수득된 생성물(200mg, 0.422mmol, 1.0당량)을 일반적인 과정 2의 지시에 따라 반응시켰다. 조약한 생성물을 용출액으로서 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 120mg(이론치의 58%). 용융 범위: 262 내지 266°C. HPLC(방법 3): R<sub>t</sub> = 4.54분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 489.8

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.81-3.39 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0420]

[0421] 합성 실시예 3: (1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 3)

[0422] 3a) (1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0423] 일반적인 과정 1에 따라 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(1.0g, 2.30mmol, 1.0당량) 및 (2-클로로페닐)보론산(0.429g, 2.77mmol, 1.2당량)으로부터 합성하였다. 수율: 0.7g(이론치의 65%).

[0424]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.04 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 3.71-3.41 (m, 8H), 2.55 (s, 3H).

[0425] 3b) (1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0426] 3a) 하에 수득된 생성물(150mg, 0.323mmol)을 일반적인 과정 2에 따라 전환시켰다. 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 51%). 용융 범위: 226 내지 230°C. HPLC(방법 1): R<sub>t</sub> = 9.55분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 481.1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.71-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0427] 합성 실시예 4: (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 4)

[0429] 4a) (3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0430] 일반적인 과정 1에 따라 (1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.7g, 1.616mmol) 및 페닐 보론산(0.232g, 1.939mmol)으로부터 수득하였다. 수율: 0.5g(이론치의 72%)

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.78-

3.34 (m, 8H), 2.54 (s, 3H).

[0432] 4b) (3-(메틸설플라닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0433] 이전 단계로부터의 생성물(200mg, 0.464mmol)을 일반적인 과정 2로부터의 지시에 따라 반응시켰다. 백색 고체. 수율: 125mg(이론치의 60%). 용융 범위: 239 내지 242°C. HPLC(방법 2):  $R_t$  = 9.68분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 447.3

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.78-

3.34 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0435] 합성 실시예 5: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설플라닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴(화합물 번호 5)

[0436] 일반적인 과정 3에 따라 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴(200mg, 0.422mmol)로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 110mg(이론치의 51%). 용융 범위: 316 내지 319°C. HPLC(방법 3):  $R_t$  = 5.0분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 505.9

1H NMR: (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.29 (s, 2H), 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.81-3.35 (m, 8H), 3.40 (s, 3H).

[0437]

[0438] 하기 화합물들은 일반적인 과정 3에 따라 제조하였다:

[0439] 화합물 번호 6: (1-(5-(2,4-디플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설플라닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 6)

[0440] 백색 고체. 수율: 140mg(이론치의 67%). 용융 범위: 247 내지 252°C. HPLC(방법 3):  $R_t$  = 5.25분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 498.9.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 3.81-3.34 (s, 8H), 3.39 (s, 3H).

[0441]

[0442] 화합물 번호 7: 3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설플라닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 7)

[0443] 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 32%). 용융 범위: 263 내지 266°C. HPLC(방법 3):  $R_t$  = 4.19분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 523.9

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 8H), 3.39 (s, 3H).

[0444]

[0445] 화합물 번호 8: 2-(2-(3-(메틸설플라닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 8)

[0446] 백색 고체. 수율: 180mg(이론치의 84%). 용융 범위: 265 내지 269°C. HPLC(방법 3):  $R_t$  = 4.84분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 487.9

[0447] <sup>1H</sup>NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.29 (s, 2H), 8.95-8.94 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.71-3.42 (m, 8H), 3.40 (s, 3H).

[0448] 화합물 번호 9: (1-(5-(2-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 9)

[0449] 백색 고체. 수율: 165mg(이론의 77%). 용융 범위: 235 내지 239°C. HPLC(방법 2): R<sub>t</sub> = 10.92분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 497.3.

[0450] <sup>1H</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.95-8.90 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 3.68-3.48 (m, 8H), 3.39 (s, 3H).

[0451] 화합물 번호 10: (3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 10)

[0452] 백색 고체. 수율: 90mg(이론의 42%). 용융 범위: 270 내지 274°C. HPLC(방법 2): R<sub>t</sub> = 10.61분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 463.3.

[0453] <sup>1H</sup>NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.36 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 3.68-3.54 (m, 8H), 3.39 (s, 3H).

[0454] 화합물 번호 11: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 11)

[0455] 백색 고체. 수율: 75mg(이론의 70%). 용융 범위: 267 내지 270°C. HPLC(방법 1): R<sub>t</sub> = 9.91분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 480.8

[0456] <sup>1H</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.24 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.96-8.90 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 3.64 (brs, 8H), 3.31 (s, 3H)

[0457] 합성 실시예 12: (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(페페라진-1-일)메타논(화합물 번호 12)

[0458] 12a) 3급-부틸 4-(1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0459] 과정 1a)하에 기재된 바와 유사한 방식으로 1H-인돌-6-카복실산(4.0g, 24.84mmol, 1.0당량) 및 3급-부틸 페페라진-1-카복실레이트(4.6g, 24.84mmol, 1.0당량)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 5.0g(이론치의 61%)

[0460] <sup>1H</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.29 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.48-6.47 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 4H), 3.32-3.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

[0461] 12b) 3급-부틸 4-(3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0462] 과정 1b)와 유사하게 3급-부틸 4-(1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트(2.0g, 6.079mmol)로부터 합성하였다. 수득된 생성물(2.0g)은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0463] 12c) 3급-부틸 4-(3-(메틸티오)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0464] 12b)의 생성물(1.2g, 3.2mmol, 1.0당량) 및 2-클로로-5-페닐파리미딘(0.604g, 3.2mmol, 1.0당량)에 이어 1c)의 지시로부터 제조하였다. 수율: 700mg.

[0465] <sup>1H</sup>NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87-7.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.71-7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70-3.38 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0466] 12d) 3급-부틸 4-(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0467] 일반적인 과정 2에 따라 12c)(300mg, 0.56mmol)로부터 수득하였다. 분취용 TLC는 용출액으로서 디클로로메탄 중의 3% 메탄올로 수행하였다. 백색 고체. 수율: 170mg(54% 수율).

[0468]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.70-3.35 (m, 8H), 3.09 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0469] 12e) (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(페페라진-1-일)메타논

[0470] TFA(0.5mL)를 실온에서 디클로로메탄(5mL) 중의 화합물 12d)(170mg, 0.311mmol)에 첨가하고, 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액의 첨가를 통해 pH 8로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 디클로로메탄 중의 5% 메탄올의 블렌드를 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 75mg(이론치의 51%). 용융 범위: 193 내지 197°C. HPLC(방법 3): R<sub>t</sub> = 4.02분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 446.1.

[0471]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.7-3.4 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.9-2.6 (s, 4H).

[0472] 합성 실시예 13: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페페라진-1-일)메타논(화합물 번호 13)

[0473] 13a) 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)페리미딘

[0474] 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.06g, 1.79mmol, 0.1당량) 및 탄산세슘(17.4g, 53.69mmol, 2.0당량)을 실온에서 아르곤 대기하에 1,4-디옥산/물(30mL, 4:1) 중의 5-브로모-2-클로로페리미딘(2.5g, 17.86mmol, 1당량) 및 (2-플루오로페닐)보론산(3.45g, 17.86mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 전공 중에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카겔 100 내지 200메쉬, 에틸 아세테이트/석유 에테르 1:19]로 정제하였다. 수율: 2.0g(이론치의 53%)

[0475]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.83 (s, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H).

[0476] 13b) 3급-부틸 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0477] 과정 1c)에 따라 12b)의 생성물(1.2g, 3.2mmol, 1.0당량) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)-페리미딘(0.665g, 3.2mmol, 1.0당량)으로부터 수득하였다. 수율: 800mg(이론치의 46%)

[0478]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81-7.66 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 3.81-3.34 (m, 8H), 2.55 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0479] 13c) 3급-부틸 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-1-카복실레이트

[0480] 표적 화합물은 13b)(250mg, 0.46mmol, 1.0당량)에 이어 일반적인 과정 2의 지시로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 170mg(이론치의 66%)

[0481]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.63-7.36 (m, 4H), 3.42 (m, 8H), 3.09 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0482] 13d) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페페라진-1-일)메타논

[0483] 12e)의 과정과 유사하게 13c)(170mg, 0.30mmol, 1.0당량)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 130mg(이론치의 71%). 용융 범위: 199 내지 203°C. HPLC(방법 3): R<sub>t</sub> = 4.04분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 464.1.

[0484]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 3.70-3.37 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.73 (bs, 5H).

[0485] 합성 실시예 14: (1-(5-(2,4-디플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페페라진-1-일)메타

논(화합물 번호 14)

- [0486] 14a) 3급-부틸 4-(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트
- [0487] 일반적인 과정 1에 따라 3급-부틸 4-(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트(1.0g, 1.876mmol, 1.0당량) 및 (3,4-디플루오로페닐)보론산(0.353g, 2.251mmol, 1.2당량)으로부터 제조하였다. 수율: 0.6g(이론치의 56%)
- [0488]  $^1\text{H}$  NMR: (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.10 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 3.82-3.35 (m, 8H), 2.55 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
- [0489] 14b) 3급-부틸 4-(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트
- [0490] 14a)(260mg, 0.46mmol)에 이어 일반적인 과정 2의 지시에 따라 합성하였다. 수율: 180mg(이론치의 67%)
- [0491] 14c) (1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논
- [0492] 12e) 하에 기재된 바와 유사한 방식으로 14b)(180mg, 0.31mmol)로부터의 제조. 백색 고체. 수율: 135mg(이론치의 83%). 용융 범위: 198 내지 201°C. HPLC(방법 3):  $R_t$  = 4.20분. 질량 분광법: m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 482.2.
- [0493]  $^1\text{H}$  NMR: (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.17 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.91-7.79 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 1H), 7.44-7.20 (m, 2H), 3.72-3.37 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.58-2.78 (m, 4H).
- [0494] 화합물 번호 15 내지 17은 유사한 방식으로 3급-부틸 4-(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터 3단계로 합성하였다:
- [0495] 화합물 번호 15: 3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 15)
- [0496] 백색 고체. 수율: 170mg. HPLC(방법 1):  $R_t$  = 6.60분. 질량 분광법: m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 506.7
- [0497]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- d6,  $\delta$  ppm): 9.23 (S, 2H), 8.91 (S, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.3, 1H), 3.71-3.46 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.75 (s, 1H).
- [0498] 화합물 번호 16: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 16)
- [0499] 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 75%). 용융 범위: 230 내지 235°C. HPLC(방법 1):  $R_t$  = 7.23분. 질량 분광법: m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 471.1
- [0500]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.24 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.74-3.53 (m, 2H), 3.49-3.3 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.91-2.60 (m, 4H).
- [0501] 화합물 번호 17: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 17)
- [0502] 백색 고체. 수율: 95mg(이론치의 76%). 용융 범위: 159 내지 163°C. HPLC(방법 1):  $R_t$  = 7.67분. 질량 분광법: m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 489.1
- [0503]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.24 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J$  = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.7-3.4 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.81-2.60 (m, 4H).
- [0504] 화합물 번호 18 내지 20은 합성 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다:

- [0505] 화합물 번호 18: (1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 18)
- [0506] 백색 고체. 수율: 120mg(이론치의 58%). 용융 범위: 230 내지 233°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.34$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 482.8  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.17 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.89-7.18 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 3.78-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0507] 화합물 번호 19: 3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 19)
- [0508] 백색 고체. 수율: 72mg(이론치의 35%). 용융 범위: 202 내지 206°C. HPLC(방법 3):  $R_t = 3.65$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 508.0.  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.23 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 8H), 3.06 (s, 3H).
- [0509] 화합물 번호 20: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 20)
- [0510] 백색 고체. 수율: 185mg(이론치의 68%). 용융 범위: 277 내지 281°C. HPLC(방법 3):  $R_t = 4.36$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 471.9  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 2H), 7.96-7.82 (m, 2H), 7.72 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.64-3.41 (m, 8H), 3.09 (s, 3H).
- [0511] 합성 실시예 21: (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논(화합물 번호 21)
- [0512] 21a) 3급-부틸 4-(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트  
[0513] 일반적인 과정 3에 따라 12d)(300mg, 0.567mmol)로부터의 제조. 일반적인 과정의 지시와 달리, 조약한 생성물은 분취용 TLC로 정제하지 않고 대신에 메탄올 중에 연화시켰다. 백색 고체. 수율: 180mg(이론치의 56%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.35 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.63-7.47 (m, 4H), 3.7-3.3 (m, 11H), 1.41 (s, 9H).
- [0514] 21b) (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논
- [0515] 표적 화합물을 12e)의 과정과 유사한 방식으로 21a)(170mg, 0.303mmol)로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 130mg(이론치의 93%)  
 $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm). 9.33 (s, 2H), 8.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.1, Hz 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61-7.42 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 4H).
- [0516] 화합물 번호 22 내지 26은 화합물 번호 21에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.
- [0517] 화합물 번호 22: 3-플루오로-4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 22)
- [0518] 3급-부틸 4-(1-(5-(4-카바모일-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터 제조하였다. 담갈색 고체. 수율: 130mg

[0524] HPLC(방법 3):  $R_t = 3.61$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 523.1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.27 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.7-3.56 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.21 (s, 2H), 2.92-2.61 (m, 3H).

[0525] 화합물 번호 23: (1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논(합성 실시예 23)

[0527] 3급-부틸 4-(1-(5-(2,4-디플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 120mg. 용융 범위: 229 내지 233°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.83$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 498.1

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.20 (s, 2H), 8.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.9-3.42 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.17-2.92 (m, 4H).

[0528] 화합물 번호 24: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(파페라진-1-일)메타논(합성 실시예 24)

[0530] 3급-부틸 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 110mg. 용융 범위: 206 내지 210°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.10$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 480.1.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.23 (s, 2H), 8.96 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 8.79 (s, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.59-7.413 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (s, 4H).

[0531] 화합물 번호 25: 2-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 25)

[0533] 3급-부틸 4-(1-(5-(2-시아노페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터의 제조. 백색 고체. 수율: 100mg. 용융 범위: 193 내지 197°C. HPLC(방법 3):  $R_t = 4.10$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 487.1

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.23 (s, 2H), 8.96 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 8.1 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.5-7.46 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.81-2.6 (m, 4H).

[0535] 화합물 번호 26: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설포닐)-6-(파페라진-1-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 26)

[0536] 3급-부틸 4-(1-(5-(5-시아노-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 110mg. 용융 범위: 279 내지 283°C. HPLC(방법 3):  $R_t = 4.31$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 505.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.26 (s, 2H), 8.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.37 (dd,  $J = 7.2, 2.2$  Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 5H), 2.82-2.6 (m, 4H).

[0538] 합성 실시예 27: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 27)

[0539] 27a) 6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-카브알데하이드

[0540] DMF(3.0mL) 중의 (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(200mg, 0.869mmol, 1.0당량)의 용액을 0°C에서 DMF(5.0mL) 중의 옥시염화인(0.34mL, 2.60mmol, 3.0당량)에 교반하여 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 10$ mL)

L)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬; 메탄올/디클로로메탄 = 1:9]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 45%).

[0541] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 12.23 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.75-3.41 (m, 8H).

#### 27b) (3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0543] 수소화붕소나트륨(220mg, 5.81mmol, 3.0당량)을 실온에서 메탄올(10mL) 중의 생성물 27a)(500mg, 1.94mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 2시간 동안 교반을 계속하였다. 메탄올을 진공하에 제거하고, 물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2×30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 400mg(이론치의 80%).

[0544] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 11.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.65-3.45 (m, 8H).

#### 27c) (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0546] 1c)의 과정과 유사한 방식으로 27b)(700mg, 2.69mmol, 1.0당량) 및 5-브로모-2-클로로파리미딘(520mg, 2.69mmol, 1.0당량)으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 7:3]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 400mg(이론치의 35%).

[0547] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.04 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72-3.41 (m, 8H).

#### 27d) (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0549] 일반적인 과정 1에 따라 27c)(400mg, 0.959mmol, 1.0당량) 및 (2-플루오로페닐)보론산(133mg, 0.959mmol, 1.0당량)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 230mg(이론치의 55%). 용융 범위: 190 내지 194°C. HPLC(방법 1): R<sub>t</sub> = 9.69분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 433.0

[0550] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.11 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72-3.38 (m, 8H).

#### 합성 실시예 28: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 28)

##### 28a) 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-카브알데하이드

[0553] 데스 마르틴 페리오디난(235mg, 0.556mmol, 1.5당량)을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 27d)의 생성물(160mg, 0.370mmol, 1.0당량)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터를 디클로로메탄으로 세정하고, 여액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 140mg. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 430.9

##### 28b) (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0555] 메틸 마그네슘 요오다이드(디에틸 에테르 중 3M 용액, 0.17mL, 0.522mmol, 1.5당량)를 -70°C에서 무수 THF(10mL) 중의 28a)의 교반된 용액(150mg, 0.348mmol, 1.0당량)에 첨가하고, -50°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액으로 켄칭시키고, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×20mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 석유 에테르 중의 70% 에틸 아세테이트를 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 70mg(이론치의 45%). 용융 범위: 209 내지 213°C. HPLC(방법 1): R<sub>t</sub> = 10.09분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 447.0.

[0556]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 3.65-3.41 (m, 8H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0557] 합성 실시예 29: (3-(에틸설피닐)-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 29)

[0558] 29a) (3-(에틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0559] 1b)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(1.5g, 6.52mmol, 1.0당량)으로부터 합성하였다. 수율: 1.3g. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 291.4.

[0560] 29b) (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(에틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0561] 생성물 29a)(1.5g, 5.17mmol, 1.0당량) 및 5-브로모-2-클로로페리미딘(1.0g, 5.17mmol, 1.0당량)을 과정 1c)에 기재된 바와 같이 반응시켰다. 수율: 700mg. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 446.6/448.7

[0562] 29c) (3-(에틸티오)-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0563] 일반적인 과정 1에 따라 29b)(700mg, 1.56mmol, 1.0당량) 및 (2-플루오로페닐)보론산(206mg, 1.72mmol, 1.1당량)으로부터 수득하였다. 수율: 400mg. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 463.4

[0564] 29d) (3-(에틸설피닐)-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0565] 표적 화합물은 일반적인 과정 2에 따라 29c)(400mg, 0.87mmol, 1.0당량)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 110mg(마지막 4 단계에 걸쳐 7%). 용융 범위: 122 내지 126°C. HPLC(방법 3): R<sub>t</sub> = 4.972분. 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 479.5

[0566]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 3.65-3.38 (m, 8H), 3.31-3.18 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0567] 합성 실시예 30: (1-(5-(2,3-디플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 30)

[0568] 30a) (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0569] 디클로로메탄(20mL) 중의 m-클로로페록시벤조산(77%, 2.10g, 9.42mmol)의 용액을 0°C에서 무수 디클로로메탄(300mL) 중의 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.18g, 0.25mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 포화 아황산나트륨 용액(20mL)에 부어넣었다. 유기 층을 15분 동안 교반한 후에 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 이후, 유기 상을 횡산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:40]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 3.2g.

[0570] 30b) (1-(5-(2,3-디플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0571] 불화칼륨(0.048g, 0.83mmol), 2,3-디플루오로 페닐 보론산(0.10g, 0.67mmol) 및 비스(트리-3급-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.026g, 0.05mmol)을 실온에서 아르곤 대기하에 무수 THF(12mL) 중의 [1-(5-브로모-페리미딘-2-일)-3-메탄설피닐-1H-인돌-6-일]-모르폴린-4-일-메타논(0.15g, 0.3301)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:40]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 63%).

[0572]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.17 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[0573] 화합물 번호 31 내지 46은 유사한 방식으로 합성하였다:

[0574] 화합물 번호 31: 4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 31)

- [0575] 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:50]에 이어 디클로로메탄/헥산(1:2)으로 연화시켜 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.35g(이론치의 83%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.35 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.04-7.99 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.66-3.58 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0576] 화합물 번호 32: (1-(5-(4-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 32)
- [0577] 과정 30b)에도 불구하고, 표적 생성물을 HPLC로 정제하고 플래쉬 크로마토그래피로 정제하지 않았다. 백색 고체. 수율: 0.07g(이론치의 34%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.92 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.43-7.36 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0579] 화합물 번호 33: (1-(5-(4-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 33)
- [0581] 분취용 HPLC에 의한 정제. 담황색 고체. 수율: 0.09g(이론치의 42%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82-7.8 (m, 2H, J = 8.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0582] 화합물 번호 34: (1-(5-(3-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 34)
- [0583] 미정제 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 75mg(이론치의 49%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.74-7.7 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (3 H).
- [0585] 화합물 번호 35: 3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 35)
- [0586] HPLC에 의한 정제. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 62%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.37 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0588] 화합물 번호 36: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(3-(메틸설포닐)페닐)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 36)
- [0589] 미정제 생성물의 분취용 HPLC에 의한 정제. 백색 고체. 수율: 0.08g(이론치의 46%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.34 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 4 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).
- [0591] 화합물 번호 37: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 37)
- [0593] 분취용 HPLC에 의한 정제. 백색 고체. 수율: 0.05g(이론치의 40%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.23 (bs, 2H), 8.93 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32 (bs, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).
- [0595] 화합물 번호 38: (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 38)

- [0596] 미정제 생성물은 플래쉬 크로마토그래피에 이어 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.04g(이론치의 37%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = Hz), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.09 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (bs, 4H), 3.58 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H).
- [0597] 화합물 번호 39: (1-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 39)
- [0599] 백색 고체. 수율: 0.09g(이론치의 41%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.1 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.69 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.04-6.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0600] 화합물 번호 40: 3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)벤조니트릴(합성 실시예 40)
- [0602] 백색 고체. 수율: 0.35g(이론치의 83%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.34 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.2 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H).
- [0603] 화합물 번호 41: (1-(5-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 41)
- [0605] 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 67%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.44 (s, 1H), 9.1 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.2 (t, 1H, J = 10 Hz), 7.05 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 3.66 (bs, 4H), 3.58 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H).
- [0606] 화합물 번호 42: 4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 42)
- [0608] 미정제 생성물의 분취용 HPLC에 의한 정제. 백색 고체. 수율: 0.11g(이론치의 68%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.37 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 6H)  
[0609] 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0610] 화합물 번호 43: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)벤즈아미드(합성 실시예 43)
- [0611] 분취용 HPLC에 의한 정제. 백색 고체. 수율: 0.11g(이론치의 66%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 5.96 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.63 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0612] 화합물 번호 44: (1-(5-(2,6-디플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 44)
- [0614] 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 및 분취용 TLC[에틸 아세테이트/헥산 = 4:5]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 47%)  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64-7.6 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.36 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.66 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0615] 화합물 번호 45: (1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 45)

- [0617] 미정제 생성물은 먼저 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 이어 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.08mg(이론치의 49%)
- [0618]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, δ ppm): 9.25 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.9 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 8 H), 3.07 (s, 3H).
- [0619] 화합물 번호 46: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(p-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 46)
- [0620] 정제를 위해, 미정제 생성물은 먼저 플래쉬 크로마토그래피에 이어 분취용 HPLC를 수행하였다. 백색 고체. 수율: 0.06g(이론치의 29%)
- [0621]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, δ ppm): 9.23 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.42-7.37 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 8 H), 3.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
- [0622] 화합물 번호 47: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 47)
- [0623] 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(11mg, 0.0092mmol) 및 2M 탄산나트륨 용액(0.51mL)을 아르곤 대기하에 실온에서 DME(6mL) 중의 30a(0.18g, 0.40mmol)의 용액에 첨가하였다. 에탄올(6mL) 중의 4-페리딜보론산(0.06g, 0.52mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:50]에 이어 아세톤/헥산(1:3)으로 연화시킴에 의해 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 56%)
- [0624]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.37 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75-8.74 (m, 3H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.12 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.59 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.08 (s, 3H).
- [0625] 화합물 번호 48: (1-(5-(2-플루오로페리딘-3-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 48)
- [0626] [1-(5-브로모-페리미딘-2-일)-3-메탄설피닐-1H-인돌-6-일]-모르폴린-4-일-메타논(0.20g, 0.44mmol) 및 2-플루오로-3-페리딜보론산(0.078g, 0.56mmol)을 실시예 47에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 반응시켰다. 용매의 제거 후에 여액으로부터 수득한 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.12g(이론치의 58%)
- [0627]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 4 and 8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.58 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.07 (s, 3H).
- [0628] 합성 실시예 49: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(페리딘-3-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 49)
- [0629] 49a) (3-(메틸티오)-1-(5-(페리딘-3-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0630] 표적 화합물은 실시예 47에 대한 과정에 따라 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.22g, 0.51mmol) 및 3-페리딜보론산(0.078mg, 0.63mmol)으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.17g(이론치의 77%)
- [0631] 49b) (3-(메틸설피닐)-1-(5-(페리딘-3-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0632] m-클로로페옥시벤조산(48mg, 0.21mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(20mL) 중의 49a)(0.18g, 0.25mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 아황산나트륨 용액(20mL)으로 켓팅시키고, 추가의 5분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액(2×20mL) 및 염수(1×20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:25]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.06g(이론치의 53%)

[0633]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.67-3.59 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[0634] 합성 실시예 50: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 50)

[0635] [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (0.014g, 0.016mmol)을 아르곤 대기 하에 실온에서 디옥산(6mL) 중의 [(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.15g, 0.33mmol), 비스(파니콜라토)디보론(0.093g, 0.37mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.099g, 0.99mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 115°C에서 40분 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 불활성 대기하에서도 수행되는 스즈키 커플링의 경우, 2-브로모파리딘(0.078g, 0.49mmol), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.019g, 0.016mmol) 및 2M 탄산칼륨 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 플리그를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[메탄올/디클로로메탄 = 1:50] 및 디클로로메탄/헥산(1:2)으로의 후속적인 연화에 의해 정제하였다. 백색 고체. 수율: 45mg(이론치의 30%).

[0636]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.55 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H).

[0637] 합성 실시예 51: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논(화합물 번호 51)

[0638] 51a) 메틸 3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0639] 디메틸 설파이드(0.54mL, 7.42mmol)를 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 N-클로로석신아미드(0.99g, 7.42mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 디클로로메탄(10mL) 중의 1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스테르(1.0g, 5.71mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물 및 크실렌(50mL)을 140 내지 150°C에서 1시간 동안 환류시켰다. 크실렌을 진공하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄/헥산 = 1:1]로 정제하였다. 담갈색 고체. 수율: 0.9g(이론치의 71%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.26분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 222

[0640] 51b) 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0641] 칼륨 3-급-부틸레이트(4.41g, 39.36mmol) 및 5-브로모-2-클로로-파리미딘(5.0g, 26.2mmol)을 DMF(60mL) 중의 메틸 3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(5.8g, 26.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 빙냉수(100mL)에 부어넣었다. 혼합물을 MTBE(3×50mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조악한 물질을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 에틸 아세테이트/헥산 = 1:9]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 6.0g(이론치의 61%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 4.15분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 379

[0642] 51c) 메틸 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0643] 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.15g, 0.13mmol), 2-플루오로페닐보론산(0.93g, 6.64mmol) 및 에탄올(40mL)을 아르곤 대기하에 DME(40mL) 중의 51b)(2.0g, 5.3mmol) 및 2M 탄산나트륨 용액(5.3mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 그후 디클로로메탄(2×50mL)으로 세정하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄/헥산 = 1:1]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 2.0g(이론치의 96%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 4.41분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 394

[0644] 51d) 메틸 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0645] 디클로로메탄(5mL) 중의 m-클로로페록시벤조산(77%, 0.98g, 4.38mmol)을 디클로로메탄(25mL) 중의 51c)(2.3g, 5.85mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50mL)으로 회석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액(2×50mL) 및 염수(1×50mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조악한 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피[100 내지

200메쉬 실리카; 디클로로메탄 중 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 2.2g(이론치의 92%). HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.38$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 410$

[0646] 51e) 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산

물(2mL) 중의 수산화리튬 일수화물(0.34g, 8.05mmol)을 THF/물(1:1; 40mL) 중의 메틸 에스테르 51d)(2.2g, 5.37mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물(20mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트( $2\times 20$ mL)로 세척하였다. 수성상을 황산수소나트륨으로 산성화시키고, 디클로로메탄( $2\times 50$ mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 1.8g(이론치의 85%). HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.6$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 396$

[0648] 51f) (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논

EDC×HCl(115mg, 0.60mmol), 하이드록시벤조트리아졸(82mg, 0.60mmol), 디이소프로필에틸아민(0.35mL, 2.02mmol) 및 피롤리딘(0.05mL, 0.60mmol)을 디클로로메탄(10mL) 중의 51e)(200mg, 0.50mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(40mL)으로 희석시켰다. 유기상을 포화염화암모늄 용액( $2\times 50$ mL), 포화탄산수소나트륨 용액( $2\times 30$ mL), 물(30mL), 및 염수(30mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄 중 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 65mg(이론치의 28%). HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.13$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 449.1$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9.19 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.8-7.76 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.4 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 4H).

[0650]

합성 실시예 52: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(화합물 번호 52)

HATU(158mg, 0.41mmol), 디이소프로필에틸아민(0.32mL, 0.41mmol) 및 디메틸아민(THF 중 2M)(0.95mL, 1.89mmol)을 디클로로메탄(10mL) 중의 51e)(150mg, 0.38mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(40mL)으로 희석시키고, 포화염화암모늄 용액( $2\times 30$ mL), 포화탄산수소나트륨 용액( $2\times 30$ mL), 물(30mL), 및 염수(30mL)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄 중 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 62mg(이론치의 38%). LC-MS(방법 5):  $R_t = 2.99$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 423.2$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C,  $\delta$  ppm): 9.14 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.76 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 6H).

[0653] [0654] 화합물 번호 53 내지 67은 합성 실시예 53 내지 67에 따라 유사한 방식으로 합성하였다.

화합물 번호 53: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 53)

[0655] 백색 고체. 수율: 110mg(마지막 단계에 대해 이론치의 47%). LC-MS(방법 5):  $R_t = 2.93$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 465.4$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9.32 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.68 (d, 1H,  $J = 6$  Hz), 8.04-8.03 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.88 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.8 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 4.5 (bs, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H).

화합물 번호 54: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 54)

[0659] 백색 고체. 수율: 55mg(마지막 단계에 대해 이론치의 23%). HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.0$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 479

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 12.0Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 4.81 (bs, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.95 (s, 3H,  $\text{H}_2\text{O}$  피크 하에 가려짐), 2.08-2.04 (m, 1H).

[0660]

화합물 번호 55: (1-(4-디아제판-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논(합성 실시예 55)

[0662]

백색 고체. 수율: 70mg(마지막 단계에 대해 이론치의 29%). HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.5$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 478.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.0 (bs, 1H),

[0663]

7.76 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.4 (bs, 3H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 1.76 (bs, 2H).

[0664]

화합물 번호 56: 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(합성 실시예 56)

[0665]

백색 고체. 수율: 131mg(마지막 단계에 대해 이론치의 72%). HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.6$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 478

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.46-7.4 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.72 (bs, 2H), 3.32 (bs, 2H), 3.12 (s, 3H).

[0666]

화합물 번호 57: 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(5-옥소페롤리딘-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 57)

[0668]

백색 고체. 수율: 280mg(마지막 단계에 대해 이론치의 77%). HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.58$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 478.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.34 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.89 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 8.8 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.8 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.23-3.2 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.35-2.3 (m, 1H).

[0669]

화합물 번호 58: 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(페롤리딘-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 58)

[0671]

52)에 대한 지시와 유사하게 51e)와 3급-부틸 3-(메틸아미노)페롤리딘-1-카복실레이트의 아미드 커플링에 이어 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산으로의 탈보호에 의해 합성하였다. 백색 고체. 수율: 100mg(마지막 단계에 대해 이론치의 44%). LC-MS(방법 4):  $R_t = 2.58$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 477.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07-2.87 (m, 3H, 물 피크 하에 가려짐), 2.95 (3H, 물 피크 하에 가려짐), 2.8-2.74 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 2H).

[0672]

화합물 번호 59: 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(페롤리딘-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 59)

[0674]

51e)와 3급-부틸 3-아미노페롤리딘-1-카복실레이트로부터 아미드 커플링 및 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산과의 후속적인 탈보호 단계로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 65mg(마지막 단계에 대해 이론치의 26%). HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.58$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 464.3

[0675]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.01-2.9 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H).

[0676] 화합물 번호 60: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(1,4-옥소아제판-4-일)메타논(합성 실시예 60)

[0677] 백색 고체. 수율: 50mg(마지막 단계에 대해 이론치의 27%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.06분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 479

[0678]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 3.78-3.66 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.87 (bs, 2H).

[0679] 화합물 번호 61: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 61)

[0680] 백색 고체. 수율: 68mg(마지막 단계에 대해 이론치의 33%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.93분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 409.2

[0681]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.33 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.83 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

[0682] 화합물 번호 62: N-(사이클로프로필메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 62)

[0683] 백색 고체. 수율: 80mg(마지막 단계에 대해 이론치의 36%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.16분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 449.4

[0684]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.34 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.69 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.8 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 3.2 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.08 (s, 3H), 1.1-1.07 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 2H), 0.28-0.24 (m, 2H).

[0685] 화합물 번호 63: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-헵아이드록시에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 63)

[0686] 백색 고체. 수율: 95mg(마지막 단계에 대해 이론치의 43%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.66분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 439.2

[0687]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.34 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.56 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.8 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.4 (m, 2H), 4.75 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0688] 화합물 번호 64: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-헵아이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 64)

[0689] 백색 고체. 수율: 160mg(마지막 단계에 대해 이론치의 70%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.69분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 453.2

[0690]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.43 (bs, 1H), 3.64 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

[0691] 화합물 번호 65: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-헵톡시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 65)

[0692] 백색 고체. 수율: 110mg(마지막 단계에 대해 이론치의 47%). HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.12분; m/z [M+H]<sup>+</sup> =

466.9

[0693] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (물 끼기 하에 가려짐, 1H).

[0694]

화합물 번호 66: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 66)

[0695]

백색 고체. 수율: 0.17g(마지막 단계에 대해 이론치의 73%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.69분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 465.4

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.66 (bs, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.01-2.0 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H).

[0696]

화합물 번호 67: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 68)

[0698]

백색 고체. 수율: 0.1g(마지막 단계에 대해 이론치의 43%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.67분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 465

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56-7.5 (m, 2H), 7.42-7.4 (m, 2H), 4.67 (bs, 1H), 4.33 (bs, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.55 (bs, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 2H).

[0699]

합성 실시예 번호 68: (R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논(화합물 번호 68)

[0701]

68a) (3S)-1-(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페롤리딘-3-일 4-메틸벤젠설포네이트

[0702]

메탄설포닐클로라이드(0.32mL, 4.12mmol) 및 트리에틸아민(1.56mL, 10.29mmol)을 5°C에서 디클로로메탄(15mL) 중의 실시예 67(1.6g, 3.43mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물에 부어넣고, 디클로로메탄(2×40mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄 중 3% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 1.5g(이론치의 80%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.93분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 542.9

[0703]

68b) ((R)-3-아지도페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0704]

아지드화나트륨(0.31g, 4.79mmol)을 DMF(8.65mL) 중의 68a)(0.75g, 1.37mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 물에 부어넣고, 디클로로메탄(3×30mL)으로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.4g(이론치의 59%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 3.04분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.2

[0705]

68c) (R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[0706]

수산화팔라듐(0.16g; 20중량%)을 아르곤 대기하에 메탄올(10ml) 중의 68b)(0.42g, 0.85mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 공급원으로서 벌룬을 사용하여 2시간 동안 수소화시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 45mg(이론치의 11%). HPLC-MS(방법 4): R<sub>t</sub> = 2.47분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 464.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.11 (bs, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.21 (bs, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.09-1.28 (m, 4H).

[0707]

합성 실시예 69: (R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-

6-일) 메타논(화합물 번호 69)

[0709] 표적 화합물은 68a)로부터 3개의 화학 단계로 수득되었다. 제1 단계에서, 화합물 68a)를 m-클로로페록시벤조산을 사용하여 상응하는 메틸설폰으로 산화시켰다. 이후, 메틸설폰을 아지드화나트륨과 반응시키고 이후 과정 68b) 및 68c) 각각과 유사하게 수소화시켰다. 백색 고체. 수율: 75mg. HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.72$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 479.9$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.6-7.54 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.7-1.64 (m, 1H), 1.28 (bs, 2H).

[0710] 합성 실시예 70: 4-(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)피페라진-2-온(화합물 번호 70)

[0711] 실시예 52에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실산 (200mg, 0.53mmol) 및 피페라진-2-온(64mg, 0.63mmol)으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 148mg(이론치의 61%). HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.6$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 460.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.32 (bs, 2H), 3.08 (s, 3H).

[0713] 합성 실시예 71: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)메타논(화합물 번호 71)

[0715] HATU(144mg, 0.379mmol, 1.5당량) 및 디이소프로필에틸아민(0.13mL, 0.759mmol, 3.0당량)을 실온에서 무수 DMF(10mL) 중의 화합물 51e)(100mg, 0.253mmol, 1.0당량) 및 (S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘(0.02mL, 0.303mmol, 1.2당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 빙수(20mL)로 희석시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 건조시켰다. 백색 고체. 수율: 110mg(이론치의 88%). 용융 범위: 143 내지 146°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 10.03$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.36 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.58-7.39 (m, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.65-3.29 (m, 7H), 3.09 (s, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.72-1.166 (m, 1H).

[0716] 화합물 번호 72 내지 85는 합성 실시예 72 내지 85에 따른 유사한 방식으로 합성하였다.[0718] 화합물 번호 72: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메톡시피페리딘-1-일)메타논(합성 실시예 72)

[0719] 백색 고체. 수율: 76mg(이론치의 40%). 용융 범위: 153 내지 156°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.60$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.64-2.52 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H).

[0721] 화합물 번호 73: (1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메타논(합성 실시예 73)

[0722] 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 82%). 용융 범위: 196 내지 200°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.51$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): δ 9.18 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 4.77 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.30-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.71-3.50 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H).

[0724] 화합물 번호 74: (2,2-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논(합성 실시예 74)

[0725] 백색 고체. 수율: 90mg(이론치의 81%). 용융 범위: 206 내지 209°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.77$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.07 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 3.81-3.60 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

[0726] 화합물 번호 75: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(옥세탄-3-일)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 75)

[0728] 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 88%). 용융 범위: 236 내지 240°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.90$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.36 (s, 1H), 9.24-9.20 (m, 3H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 5.08-5.033 (m, 1H), 4.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H).

[0729] 화합물 번호 76: 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)-1-메틸피페라진-2-온(합성 실시예 76)

[0731] 백색 고체. 수율: 155mg(이론치의 83%). 용융 범위: 244 내지 248°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.67$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

[0732] 화합물 번호 77: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(메톡시메틸)파롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 77)

[0734] 백색 고체. 수율: 85mg(이론치의 56%). 용융 범위: 93 내지 96°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.98$ 분

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.62-7.33 (m, 4H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 5H), 3.21-2.91 (m, 4H), 2.12-1.61 (m, 4H).

[0735] 화합물 번호 78: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 78)

[0737] 백색 고체. 수율: 150mg(이론치의 41%). 용융 범위: 163 내지 166°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.10$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.39-4.15 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.10-1.65 (m, 4H).

[0738] 화합물 번호 79: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 79)

[0740] 백색 고체. 수율: 120mg(이론치의 66%). 용융 범위: 133 내지 137°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.03$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.65-3.36 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).

[0742] 화합물 번호 80: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-하이드록시파리딘-1-일)메타논(합성 실시예 80)

[0743] 백색 고체. 수율: 130mg(이론치의 71%). 용융 범위: 213 내지 216°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.86$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 5.12-4.75 (m, 1H), 4.33-3.75 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 5H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H).

[0744] 화합물 번호 81: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-하이드록시파리

딘-1-일)메타논(합성 실시예 81)

[0746] 백색 고체. 수율: 95mg(이론치의 52%). 용융 범위: 220 내지 224°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.93$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 3H), 4.98-4.79 (m, 1H), 4.22-3.87 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.98-2.49 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H).

화합물 번호 82: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-메톡시파롤리딘-1-일)메타논(합성 실시예 82)

[0749] 백색 고체. 수율: 91mg(이론치의 38%). 용융 범위: 101 내지 104°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.34$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 4H), 3.26 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H).

[0750]

화합물 번호 83: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-N-(옥세탄-3-일메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드(합성 실시예 83)

[0752] 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 85%). 용융 범위: 209 내지 212°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 8.82$ 분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.33 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 2H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 3H).

[0753]

화합물 번호 84: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-메틸모르폴리노)메타논(합성 실시예 84)

[0755] 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 67%). 용융 범위: 208 내지 211°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.57$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82-7.65 (m, 1H), 7.57-7.3 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 4.49-4.21 (m, 1H), 3.98-3.41 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.71 (m, 1H), 1.19-0.9 (m, 3H).

[0756]

화합물 번호 85: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-메틸모르폴리노)메타논(합성 실시예 85)

[0758] 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 67%). 용융 범위: 205 내지 208°C. HPLC(방법 1):  $R_t = 9.64$ 분

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.461-7.36 (m, 3H), 4.45-4.19 (m, 1H), 3.95-3.61 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.05 (s, 5H), 1.2-0.9 (m, 3H).

[0759]

합성 실시예 86: (1-(5-(4-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 86)

[0761] 86a) (1-(5-(4-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논

[0762] 과정 1d)과 유사하게 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(400mg, 0.923mmol) 및 4-하이드록시페닐 보론산(153mg, 1.108mmol)으로부터 합성하였다. 담갈색 고체. 수율: 280mg (이론치의 68%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.76 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 8H), 2.52 (s, 3H).

[0763]

86b) (1-(5-(4-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0765] m-클로로페옥시벤조산(134mg, 0.5022mmol, 0.8당량)을 0°C에서 디클로로메탄/DMF(10:1; 22mL) 중의 86a)(280mg, 0.6278mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수

황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 용출액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 65mg(이론치의 21%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.80 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80-3.49 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[0766]

[0767] 합성 실시예 87: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 87)

[0768]

팔라듐(II) 아세테이트(8mg, 0.036mmol) 및 크산트포스(42mg, 0.072mmol)를 아르곤 대기하에 무수 THF(5mL) 중의 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)파리미딘(150mg, 0.72mmol), (3-메틸-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(176mg, 0.72mmol; 모르폴린 및 3-메틸-1H-인돌-6-카복실산으로부터 합성됨) 및 탄산세슘(422mg, 1.29mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2×15mL)로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피[실리카, 헵坦과 25% 내지 75% 에틸 아세테이트]로 정제하여 표적 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 185mg(이론치의 62%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 417.1

[0769]

[0769] 합성 실시예 88: (3-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논(화합물 번호 88)

[0770]

88a) 1-(6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-일)에타논

[0771]

1-(6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-일)에타논(717mg, 3.11mmol)을 디클로로메탄(15mL) 중의 삼염화알루미늄(913mg, 6.85mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.24mL, 3.43mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2×50mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 담황색 고체. 수율: 730mg(이론치의 86%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 273

[0772]

88b) (3-에틸-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0773]

아세트산(1.53mL, 26.8mmol) 및 에탄올(50mL) 중의 1-(6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-일)에타논(730mg, 2.68mmol)을 10% Pd/C(285mg, 0.27mmol)의 존재하에 실온에서 72시간 동안에 이어 50°C에서 3시간 동안 수소화시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼탁액을 셀라이트 상에서 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 톨루엔 및 디클로로메탄으로 반복적으로 동시증류시켰다. 백색 고체. 수율: 228mg(이론치의 33%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 259

[0774]

88c) (3-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0775]

실시예 87에 대한 과정과 유사하게 88b)(100mg, 0.39mmol) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)파리미딘(81mg, 0.39mmol)으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 115mg(이론치의 69%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 431.2

[0776]

합성 실시예 89: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(1,3-옥사지난-3-일)메타논(화합물 번호 89)

[0777]

89a) 메틸 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트

[0778]

탄산칼륨(1.61g, 11.6mmol) 및 DMAP(0.18g, 1.45mmol)를 무수 DMSO(10mL) 중의 메틸 3-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트(1.1g, 5.81mmol) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)-파리미딘(1.21g, 5.81mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 100°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 격렬하게 교반된 물(100mL)에 서서히 부어넣었다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물로 세척하고, 진공 중에 건조시켰다. 담갈색 고체. 수율: 1.89g(80% 화학적 순도). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 362.

[0779]

89b) 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복실산

[0780]

수산화리튬 일수화물(293mg, 6.97mmol)을 메탄올(10mL), THF(10mL) 및 물(5mL) 중의 에스테르 xxa)(504mg, 1.40mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 물을 첨가하고, 혼탁액을 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이후, 수성 상을 2N 염산염 용액을 첨가하여 pH ~3으로 산성화시키고, 탁한 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 증발시키고,

잔류물을 톨루엔 및 디클로로메탄으로 동시증류시켰다. 잔류 고체를 디이소프로필 에테르로 연화시키고, 여과하고, 디이소프로필 에테르로 세척하였다. 담황색 고체. 수율: 388mg(86% 화학적 순도). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 348.

[0781] 89c) (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(1,3-옥사지난-3-일)메타논

[0782] EDC×HCl(109mg, 0.57mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(17mg, 0.12mmol)을 디클로로메탄(2mL) 중의 산 89b)(200mg, 0.50mmol), 1,3-옥사지난(43.1mg, 0.50mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.13mL, 0.74mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카, 헵탄과 5 내지 100% 에틸 아세테이트]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 51mg. HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 417.2

[0783] 합성 실시예 90: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드(화합물 번호 90)

[0784] 반응 89c)에서 부산물로서 수득하였다. 백색 고체. 수율: 67mg(이론치의 33%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 405.2

[0785] 합성 실시예 91: (5,5-디메틸-1,3-옥사지난-3-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논(화합물 번호 91)

[0786] 89c)하에 기재된 바와 유사한 방식으로 카복실산 89b)(350mg, 1.01mmol) 및 2,2-디메틸-1,3-옥사지난(230mg, 2.00mmol)으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 250mg(이론치의 56%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 445.2

[0787] 합성 실시예 92: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드(화합물 번호 92)

[0788] 표적 화합물은 화합물 번호 91을 생성하기 위한 최종 단계에서 부산물로서 수득하였다. 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 23%). HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 433.2

[0789] 합성 실시예 93: 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온(화합물 번호 93)

[0790] 과정 89c)의 지시와 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 55mg. HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 430.2

[0791] 하기 표 2에 제시된 바와 같은 화합물 번호 94 내지 98은 유사한 방식으로 합성하였다:

[표 2]

화합물 번호	화합물명	질량 피크 [M+H] <sup>+</sup>
94	1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)테트라하이드로파리미딘-4(1H)-온	430.2
95	N-(사이클로헥실메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	443.2
96	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	459.2
97	N-사이클로헥실-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	429.2
98	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로펜닐)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	445.2

[0793]

[0794] 하기 표 3에 제시된 바와 같은 화합물 번호 99 내지 140은 하기 일반적인 과정에 따라 합성하였다:

[0795] EDC×HCl(150 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(380 μmol)을 디클로로메탄(4mL) 중의 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복실산(100 μmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(30 μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 적절한 아민(125 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 용액(2.5mL)을 첨가함에 의해 반응을 중단시키고, 혼합물을 디클로로메탄(3×3mL)으로 추출하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 바람직한 화

합물을 제공하였다.

[표 3]

화합물 번호	화합물명	질량 광크 [M+H] <sup>+</sup>
99	아제티딘-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논	387.2
100	N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	389.2
101	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논	401.2
102	N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	403.2
103	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	405.2
104	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	405.2
105	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(파페리딘-1-일)메타논	415.2
106	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논	417.2
107	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-메톡시프로필)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	419.2
108	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(푸란-2-일메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	427.2
109	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페라진-1-일)메타논	430.2
110	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(3-하이드록시파페리딘-1-일)메타논	431.2
111	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(3-메틸모르폴리노)메타논	431.2
112	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-	431.2

[0797]

화합물 번호	화합물명	질량 피크 [M+H] <sup>+</sup>
	((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드	
113	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드	431.2
114	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로부틸)메틸)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	431.2
115	N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	432.2
116	N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	432.2
117	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(티오모르폴리노)메타논	433.1
118	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-N-(파리딘-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드	438.2
119	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(파리딘-4-일메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드	438.2
120	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(푸란-2-일메틸)-N,3-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	441.2
121	(R)-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논	444.2
122	(4-에틸파페라진-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논	444.2
123	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논	444.2
124	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(1-메틸파페리딘-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드	444.2
125	(2,6-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논 (이성체 1)	445.2
126	(2,6-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)메타논 (이성체 2)	445.2
127	(S)-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-(메톡시메틸)파롤리딘-1-일)메타논	445.2

[0798]

화합물 번호	화합물명	질량 피크 [M+H] <sup>+</sup>
128	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논	445.2
129	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논	445.2
130	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-메톡시파페리딘-1-일)메타논	445.2
131	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,3-디메틸-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드	445.2
132	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-인돌-6-카복스아미드	445.2
133	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-옥사)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)메타논	457.2
134	3-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)프로판니트릴	469.2
135	1-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)에타논	458.2
136	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-N-(2-(2-옥소파롤리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-6-카복스아미드	458.2
137	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(4-(2-하이드록시에틸)파페라진-1-일)메타논	460.2
138	메틸 3-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미도)프로파노에이트	433.2
139	N-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드	446.2
140	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-메틸-1H-인돌-6-일)(2-옥사)-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)메타논	457.2

[0799]

[0800] 합성 실시예 141: (1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 141)

[0801] 141a) (3-(메틸티오)-1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0802] 비스(피나콜라토)디보론(322mg, 1.27mmol, 1.1당량), 칼륨 아세테이트(339mg, 3.464mmol, 3.0당량) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(94.2mg, 0.115mmol, 0.1당량)를 실온에서 아르곤 대기하에 교반된 1,4-디옥산(10mL) 중의 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(500mg, 1.154mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트를 디클로로메탄(20mL)으로 세정하고, 여액을 증발시켰다. 조악한 생성물(500mg)을 암갈색 오일로서 이와 같이 수득하고 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0803] 141b) (1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르몰리노)메타논

[0804] 2-브로모-4-메톡시파리딘(215mg, 1.145mmol, 1.1당량), 탄산칼륨(431mg, 3.124mmol, 3.0당량) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(85mg, 0.104mmol, 0.1당량)를 실온에서 불환성 대기하에 DMF(10mL) 중의 141a)(500mg, 1.041mmol, 1.0당량)로부터의 미정제 생성물의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 후처리를 위해, 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 희석시키고, 물(2×20mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100내지 200메쉬 실리카겔; 디클로로메탄 중 5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 200mg(2단계에 걸쳐 이론치의 41%)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.53 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.4 (m, 8H), 2.55 (s, 3H).

[0805] 141c) (1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르몰리노)메타논

[0807] m-클로로페옥시벤조산(65%; 91.6mg, 0.345mmol, 0.8당량)을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 생성물 141b)(200mg, 0.432mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반을 계속한 다음, 반응 혼합물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카 젤; 메탄올/에틸 아세테이트 = 1:9]로 정제하였다. 백색 고체. 수율 70mg(이론치의 34%). 용융 범위: 216 내지 220°C. HPLC(방법 6):  $R_t$  = 7.24분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 478.2.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71-3.43 (m, 8H), 3.05 (s, 3H).

[0808]

[0809] 화합물 번호 142 내지 147은 합성 실시예 141a)와 유사하게 합성하였다.

[0810]

화합물 번호 142: (1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 142)

[0811]

백색 고체. 수율: 90mg(마지막 단계에 대해 이론치의 57%). 용융 범위: 167 내지 171°C. HPLC(방법 6):  $R_t$  = 8.61분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 462.2

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.34 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.91-3.62 (m, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0812]

화합물 번호 143: (1-(5-(2-하이드록시페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 143)

[0813]

담갈색 고체. 수율: 50mg(마지막 세 단계에 걸쳐 9%). 용융 범위: 262 내지 265°C. HPLC(방법 6):  $R_t$  = 6.75 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 464.1.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 11.75 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74-6.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72-3.48 (m, 8H), 3.0 (s, 3H).

[0814]

화합물 번호 144: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(페리다진-3-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 144)

백색 고체. 수율: 70mg(마지막 단계에 대해 이론치의 33%). 용융 범위: 261 내지 265°C. HPLC(방법 6):  $R_t$  = 7.24분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 449.2.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.65 (s, 2H), 9.31 (d, J = 5.2, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.7, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1, 1H), 3.71-3.43 (m, 8H), 3.06 (s, 3H).

[0815]

화합물 번호 145: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(티아졸-4-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 145)

[0816]

백색 고체. 수율: 100mg(마지막 단계에 대해 이론치의 48%). 용융 범위: 254 내지 257°C. HPLC(방법 6):  $R_t$  = 7.96분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 454.1

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.50 (s, 2H), 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 3.73-3.48 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[0817]

화합물 번호 146: (1-(5-(5-아미노-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 146)

- [0823] 백색 고체. 수율: 100mg(마지막 단계에 대해 이론치의 48%). 용융 범위: 188 내지 192°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 8.27$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 480.3  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.08 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.81-3.48 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0824] 화합물 번호 147: (1-(5-(4-하이드록시페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 147)
- [0825] 백색 고체. 수율: 67mg. 용융 범위: 272-276°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 6.645$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M-H]^+$  = 462.1  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 10.99 (bs, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59-7.34 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.72-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0826] 합성 실시예 148: (1-(5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(화합물 번호 148)
- [0827] 148a) (1-(5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논  
[0828] 탄산칼륨(254mg, 1.846mmol, 2.0당량),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84mg, 0.0923mmol, 0.1당량) 및 트리-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(13mg, 0.046mmol, 0.05당량)를 30°C에서 아르곤 대기하에 교반된 THF/물(20mL, 4:1) 중의 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(400mg, 0.923mmol, 1.0당량) 및 (1-메틸-1H-페라졸-4-일)보론산(140mg, 1.108mmol, 1.2당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10mL)로 회색시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬, 디클로로메탄 중 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 380mg(이론치의 95%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 8H), 2.53 (s, 3H).
- [0829] 148b) (1-(5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0830] 148a) (380mg, 0.921mmol, 1.0당량)에서 수득한 화합물을 141c)로부터의 지시와 유사하게 m-클로로페옥시벤조산으로 산화시켰다. 백색 고체. 수율: 150mg(이론치의 36%). 용융 범위: 208 내지 212°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 7.51$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 451.2.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [0831] 화합물 번호 149 및 150은 합성 실시예 148과 유사하게 수득하였다:
- [0832] 화합물 번호 149: (1-(5-(3-하이드록시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 149)
- [0833] 담갈색 고체. 수율: 100mg(마지막 단계에 대해 이론치의 48%). 용융 범위: 249 내지 253°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 8.16$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M-H]^+$  = 461.1  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.72 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.71-3.40 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0834] 실시예 150: (1-(5-(3-플루오로페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 150)
- [0835] 과정 141c)로부터의 과정과 상이하게, 산화제로서 m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화 단계를 -30°C(30분)에서

수행하였다. 백색 고체. 수율: 140mg(마지막 단계에 대해 이론치의 31%). 용융 범위: 241 내지 244°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 7.77$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 465.9

[0841] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 3.81-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0842] 화합물 번호 151 내지 153은 스스키 반응 및 과정 148a) 및 일반적인 과정 3의 지시 각각에 따른 산화를 포함하는 2단계로 4-(1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온으로부터 합성되었다.

[0843] 화합물 번호 151: 4-(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(합성 실시 예 151)

[0844] 백색 고체. 수율: 65mg(2단계에 걸쳐 이론치의 24%). 용융 범위: 283 내지 287°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 9.55$  분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 490.1

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.32 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0, 1H), 7.86-7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31-3.95 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

[0845] 화합물 번호 152: 4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(합성 실시 예 152)

[0847] 백색 고체. 수율: 65mg. 용융 범위: 293-295°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 9.28$ 분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 524.3

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H).

[0849] 화합물 번호 153: 4-(1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(합성 실시 예 153)

[0850] 백색 고체. 수율: 90mg(2단계에 걸쳐 이론치의 28%). 용융 범위: 270 내지 273°C. HPLC(방법 6):  $R_t = 9.21$  분. 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 506.1

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.35 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.90-3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 2H).

[0852] 실시 예 154 및 155: (3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

[0853] 라세미체 (3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논은 합성 실시 예 157/158에 대해 상술된 실험 과정과 유사하게 메틸 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(2.0g, 5.30mmol)로부터 제조하였다. 수율: 1.2g(라세미체)

[0854] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.99$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 461

[0855] 라세미체(0.7g)는 키랄 분취용 HPLC(컬럼: YMC-ActusChiral Amylose-C IC 250×20mm, 5μm; 이동상: 에탄올/디에틸아민 = 100/0.1)을 통해 이의 단일 에난티오머로 분리하였다.

[0856] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시 예 154):

[0857] 수율: 0.30g

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.47-7.41(m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 3.64 (s, 8 H), 3.08 (s, 3 H), 2.42 (s, 3H).

[0859] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 155):

[0860] 수율: 0.18g

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.29 (s, 2 H), 8.95 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.71-7.66 (m, 2 H), 7.47-7.41 (m, 2 H), 7.32-7.30 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 3.64 (s, 8 H), 3.08 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H).

[0861] [0862] 실시예 156: (3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴린)메타논

[0863] m-클로로페리옥시벤조산을 사용한 산화를 통해 3-메탄설퍼닐-1-(5-m-톨릴-페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일]-모르풀린-4-일-메타논(0.25g, 0.54mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.16g(이론치의 62%)

[0864] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.28분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 477.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.26 (s, 2 H), 8.94 (s, 1 H), 8.9 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.69-7.64 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 3.67-3.6 (m, 8 H), 3.35 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H).

[0865]

[0866] 실시예 157 및 158: (1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀린)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

[0867] a) 메틸 1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0868] 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.23g, 0.20mmol) 및 탄산나트륨(8mL)의 2M 용액을 실온 및 아르곤 대기 하에 DME(50mL) 중의 메틸 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(3.0g, 7.96mmol)에 첨가하였다. 3-메톡시 페닐 보론산(1.53g, 9.94mmol) 및 에탄올(50mL)을 첨가한 10분 후에, 생성된 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 에틸 아세테이트/헥산 = 3:7]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 2.6g(이론치의 80%)

[0869] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.57분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 406

[0870] b) 메틸 1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-카복실레이트

[0871] 디클로로메탄(10mL) 중의 m-클로로페리옥시벤조산(77%, 1.29g, 5.77mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(170mL) 중의 상기 언급된 반응(2.6g, 6.41mmol)으로부터 생성물의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 0°C에서 첨가하고, 수성상을 분리하고, 디클로로메탄(2×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2.5% 메탄올]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 2.0g(이론치의 74%)

[0872] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.25분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 422

[0873] c) 1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-카복실산

[0874] 수산화리튬 일수화물(0.59g, 14.25mmol)을 실온에서 THF/물(1:1, 40mL) 중의 설폭사이드 b)(2.0g, 4.75mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×30mL)로 세척하였다. 수성상을 황산수소나트륨을 사용하여 2의 pH 값으로 산성화시키고, THF(3×30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 황색 고체. 수율: 1.7g(이론치의 88%)

[0875] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.46분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 408

[0876] d) (1-(5-(3-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설퍼닐)-1H-인돌-6-일)(모르풀린)메타논

[0877] HATU(2.23g, 5.89mmol), 디이소프로필에틸아민(3.25mL, 19.64mmol) 및 모르풀린(0.5mL, 5.89mmol)을 0°C에서 무수 디클로로메탄(30mL) 중의 상기 언급된 반응에서 수득한 카복실산(2.0, 4.91mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건

조시키고, 용매를 중류 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카, 디클로로메탄과 2% 메탄올]에 이어 에테르/헥산(1:2)으로의 연화에 의해 정제하였다. 수율: 1.4g(이론치의 60%, 라세미체)

[0878] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.88$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 477$

[0879] 단일 에난티오머는 라세미체(0.7g)로부터 키랄 분취용 HPLC(컬럼: 키랄팩(Chiralpak) IC,  $250 \times 20\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$ ; 이동상: 디클로로메탄/이소프로필 알콜/디에틸아민 = 90/10/0.1)를 통해 유도되었다.

[0880] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 157):

[0881] 수율: 0.24g

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.31 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.07 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0882] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 158):

[0883] 수율: 0.25g

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.31 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.07 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0884] 실시예 159: (1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화, 수산화리튬을 사용한 메틸 에스테르의 비누화 및 시약으로서 HATU와의 아미드 커플링을 포함하는 3개의 화학 단계에서 메틸 1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 58%)

[0885] HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 3.12$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 493.0$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6,  $100^\circ\text{C}$ ,  $\delta$  ppm): 9.29 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 3.90 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 8H), 3.35 (s, 3H).

[0886] 실시예 160: (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

라세미체 (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논은 합성 실시예 157/158의 과정과 유사하게 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트 (3.0g, 7.98mmol)로부터 4개의 화학 단계로 제조하였다. 백색 고체. 수율: 1.0g(라세미체)

[0887] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.99$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 495.2$

[0888] 단일 에난티오머는 라세미체(0.6g)로부터 키랄 분취용 HPLC(컬럼: 키랄팩 IC,  $250 \times 20\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$ ; 이동상: 디클로로메탄/이소프로필 알콜/디에틸아민 = 90/10/0.1)를 통해 수득하였다.

[0889] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 160):

[0890] 수율: 0.22g

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.20 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.44-7.41 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 8H), 3.08 (s, 3H)

[0891] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 161):

[0892] 수율: 0.18g

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.20 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 8H), 3.08 (s, 3H).

[0893] 실시예 162: (1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

- [0901] 합성 실시예 159와 유사한 방식으로 메틸 1-(5-(2-플루오로-5-페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 제조하였다. 수율: 0.11g
- [0902] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.18$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 511.2$
- [0903]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2 H), 8.93 (d, 2 H,  $J = 8.0$  Hz), 8.78 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.51 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (d, 2 H,  $J = 12.0$  Hz), 7.10 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.67-3.58 (m, 8 H), 3.35 (s, 3 H).
- [0904] 실시예 163 및 164: (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 느리고 빠르게 용출되는 에난티오머)
- [0905] a) (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0906] 디클로로메탄(20mL) 중의 m-클로로페록시벤조산(77%, 2.10g, 9.42mmol)을 0°C에서 무수 디클로로메탄(300mL) 중의 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(4.8g, 11.08mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 아황산나트륨 용액에 부어넣었다. 유기 층을 15분 동안 교반한 후에 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[디클로로메탄과 2.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 3.2g
- [0907] HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.71$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 448.8/450.8$
- [0908] b) (3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [0909] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(66mg, 0.057mmol)을 아르곤 대기하에 DME(20mL) 및 2M 탄산나트륨 용액(2.3mL) 중에서 이전의 전환 a)(1.0g, 2.29mmol)에서 수득한 파리미딜 브로마이드의 용액에 첨가하였다. 페닐 보론산(0.35g, 2.88mmol) 및 에탄올(20mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드의 패드를 통해 여과하고, 필터를 디클로로메탄(2×50mL)으로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2% 메탄올]으로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.8g(이론치의 78%, 라세미체)
- [0910] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.98$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 447.2$
- [0911] 라세미 화합물(0.8g)을 키랄 분취용 HPLC(컬럼: 키랄팩 IA, 250×20mm, 5μm; 이동상: 헥산/에틸 아세테이트/에탄올/디에틸아민 = 50/25/25/0.1)로 처리하여 이의 단일 에난티오머를 수득하였다.
- [0912] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 163):
- [0913] 수율: 0.22g
- [0914]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.9-7.88 (m, 2H), 7.59-7.41 (m, 4H), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0915] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 164):
- [0916] 수율: 0.28g
- [0917]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.88 (bs, 2H), 7.57-7.41 (m, 4H), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0918] 실시예 165 및 166: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)
- [0919] 800mg의 라세미체를 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 SFC를 통해 단일 에난티오머로 분리하였다. 에난티오머 순도를 측정하기 위해 다음 분석 방법이 사용되었다: 컬럼: 키라셀(Chiracel) OJ-H 4.6×250mm, 5μm; 주입 용적 = 6μl; 컬럼 온도: 25°C; 공용매: 메탄올과 0.5% 디에틸아민; 공용매의 양: 20%; 유량: 3g/분; 압력: 100bar.
- [0920] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 165):

- [0921] 백색 고체. 수율: 304mg. 용융 범위: 219 내지 222°C
- [0922] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 464.9
- [0923] 에난티오머 과량은 분석용 SFC로 측정하였다: 99.9%( $R_t$  = 6.68분; 314nm에서 검출)  
 $^{1\text{H}}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.20 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 3.85-3.43 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0924] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 166):
- [0925] 백색 고체. 수율: 337mg. 용융 범위: 217 내지 220°C
- [0926] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 465.0
- [0927] 에난티오머 과량은 분석용 SFC로 측정하였다: 99.7%( $R_t$  = 7.67분; 314nm에서 검출)  
 $^{1\text{H}}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.20 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 3.81-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [0928] 실시예 167: (R)-(3-아미노페릴리딘-1-일)(3-(메틸설포닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논  
[0929] 화합물은 실시예 222 및 227과 유사하게 수득하였다. 백색 고체. 수율: 72mg
- [0930] HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 2.90분; m/z  $[M+H]^+$  = 476.3  
 $^{1\text{H}}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100 °C, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (bs, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (bs, 1H), 1.71-1.66 (m, 3H).
- [0931] 실시예 168: 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드  
[0932] 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복실산과 1-(메틸아미노)프로판-2-올의 HATU 커플링. 백색 고체. 수율: 0.16g  
HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 2.77분; m/z  $[M+H]^+$  = 467.2  
 $^{1\text{H}}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.44 (bs, 1H), 4.0 (bs, 1H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.07 (d, 3H, J = 4.0 Hz).
- [0933] 실시예 169: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(3-((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-일)메타논  
[0934] 시약으로서 T3P의 사용하여 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복실산의 3급-부틸 3-((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-카복실레이트와의 커플링에 이어 보호 그룹의 TFA-총매된 제거.  
HPLC-MS: m/z  $[M+H]^+$  = 478.1  
실시예 170: 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드  
[0935] 시약으로서 HATU의 사용하여 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복실산과 (1-(메틸아미노)사이클로프로필)메탄을 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 42mg  
HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 2.83분; m/z  $[M+H]^+$  = 479.2  
 $^{1\text{H}}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 4.6 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 3.67 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.07 (s, 6H), 0.76 (bs, 4H).

- [0945] 실시예 171: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시)-2-메틸프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [0946] 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산의 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올과의 HATU 커플링. 백색 고체. 수율: 110mg
- [0947] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.81$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 481.3$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.76 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.18 (s, 6H).
- [0948] 실시예 172: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-메톡시파롤리딘-1-일)메타논
- [0949] 커플링 시약으로서 HATU를 사용한 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산의 (S)-3-메톡시파롤리딘과의 아미드 커플링. 백색 고체. 수율: 100mg(이론치의 85%)
- [0950] 용융 범위: 164 내지 166°C
- [0951] HPLC-MS(방법 6):  $R_t = 9.34$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 479.2$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.71-3.35 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H).
- [0952] 실시예 173: 2-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세트산
- [0953] 수산화리튬 일수화물(0.076g, 1.82mmol)을 THF/물(1:1, 20mL) 중의 합성 실시예 177(0.35g, 0.73mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(20mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 20$ mL)로 세척하였다. 수성상을 황산수소나트륨으로 산성화시키고, 디클로로메탄( $3 \times 50$ mL)으로 추출하였다. 협한 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 마지막으로 디클로로메탄/헥산( $3 \times 30$ mL)으로 세척하였다. 백색 고체. 수율: 0.30g(이론치의 88%)
- [0954] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.3$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 467.2$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100 °C, δ ppm): 12.3 (bs, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.76 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.06 (s, 6H).
- [0955] 실시예 174: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [0956] EDC×HCl(0.123g, 0.64mmol), 디이소프로필에틸아민(0.22mL, 1.28mmol) 및 HOEt 암모늄 염(0.098g, 0.64mmol)을 DMF(2.5mL) 중의 합성 실시예 173(0.2g, 0.43mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙수에 부어넣고, 여과하였다. 침전물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)에 용해시키고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 퀼럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄과 4% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.10g(이론치의 51%)
- [0957] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.61$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 466.4$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.6 (bs, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).
- [0958] 실시예 175: 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논
- [0959] T3P 커플링 및 Boc 보호 그룹의 TFA-촉매된 제거를 포함하는 2단계로 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-

3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산 및 3급-부틸 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로부터 제조하였다. 담황색 고체.

[0964] HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 476.1

[0965] 실시예 176: 8-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-1-온

[0966] 표적 화합물은 실시예 178과 유사한 방식으로 제조하였다. 담황색 고체.

[0967] HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 532.1

[0968] 실시예 177: 메틸 2-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세테이트

[0969] 실시예 52)에 대한 과정과 유사하게 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.475g

[0970] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.03분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 481.0

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.4-7.39 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (s, 6H).

[0971]

[0972] 실시예 178: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-메틸모르폴리노)메타논

[0973] T3P(에틸 아세테이트 중 50wt% 용액, 179μl, 0.304mmol)를 실온에서 디클로로메탄(3mL) 중의 (S)-3-메틸모르폴린(46mg, 0.456mmol) 및 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산(60mg, 0.152mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 1M 탄산나트륨 용액(20mL)을 반응 혼합물에 부어넣고, 1시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3×)으로 추출하고, 합한 유기 층을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피[디클로로메탄과 0 내지 5% 에탄올]로 정제하였다. 백색 발포체. 수율: 68mg(이론치의 93%).

[0974] HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 479.1

[0975] 실시예 179: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-메틸모르폴리노)메타논

[0976] 실시예 178과 유사한 방식으로 합성하였다. 백색 발포체. 수율: 61mg(이론치의 84%).

[0977] HPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 479.1

[0978] 실시예 180: (1-(5-(6-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0979] 실시예 50과 유사한 합성. 백색 고체. 수율: 48mg

[0980] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.78분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 462.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.52 (bs, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.87 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 3.67(bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07(s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[0981]

[0982] 실시예 181: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)이소니코티노니트릴

[0983] 실시예 50과 유사한 합성. 회색 고체. 수율: 50mg

[0984] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.7$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 473.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.60 (bs, 2H), 8.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.08 (s, 3H).

[0985] 실시예 182: (1-(5-(4-플루오로페닐)-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0987] 실시예 50과 유사한 합성. 담황색 고체. 수율: 40mg

[0988] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 6.29$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 466$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.57 (bs, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.38-7.35 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.07 (s, 3H).

[0989] 실시예 183: 6-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)페콜리노니트릴

[0991] 백색 고체. 수율: 60mg

[0992] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.69$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 473.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.56 (bs, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.23 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.68 (bs, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.08 (s, 3H).

[0993] 실시예 184: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0995] 184a) 1-(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-일)메타논

[0996] 데스-마르틴 페리오디난 시약(Dess-Martin periodinane reagent)(437mg, 1.008mmol, 1.5당량)을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(합성 실시예 28, 300mg, 0.672mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 셀라이트를 디클로로메탄(10mL)으로 세척하고, 여액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 250mg(이론치의 72%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.28-9.16 (m, 3H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 3H), 3.81-3.41 (m, 8H), 2.64 (s, 3H).

[0997] 184b) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[0999] 메틸 마그네슘 요오다이드(디에틸 에테르 중 3M 용액, 0.14mL, 0.439mmol, 1.5당량)를 -50°C에서 무수 THF(10mL) 중의 184a)(130mg, 0.292mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄 용액으로 켄칭시키고, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(7:3)를 용출액으로서 사용하여 분취용 TLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 50mg(이론치의 37%).

[1000] 용융 범위: 116 내지 119°C

[1001] HPLC(방법 6):  $R_t = 10.44$ 분

[1002] 질량 분광법:  $m/z [M+H]^+ = 461.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.75-3.41 (m, 8H), 1.63 (s, 6H).

- [1004] 실시예 185: (1-(5-(6-플루오로페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1005] 실시예 50과 유사한 합성. 백색 고체. 수율: 45mg
- [1006] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.76$ 분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 466.1
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.51 (bs, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 4.0 Hz) 3.68 (bs, 4H), 3.60 (bs, 4H), 3.07(s, 3H).
- [1007] 실시예 186: (1-(5-(2-메틸페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1009] 과산화수소(30%, 0.4mL, 3.595mmol, 4.0당량)를 아세트산(10mL) 중의 (1-(5-(2-메틸페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(400mg, 0.898mmol, 1.0당량, 과정 1d와 유사하게 합성됨)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(20mL)으로 회색시켰다. 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 분취용 실리카 겔 TLC[디클로로메탄과 3% 메탄 올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 250mg
- [1010] 용융 범위: 230 내지 232°C
- [1011] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.92$ 분
- [1012] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 462.2
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.37 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
- [1013] 하기 실시예 187, 188, 189, 190, 192, 194, 195, 197 및 198이 유사하게 합성되었다:
- [1015] 실시예 187: (1-(5-(2-플루오로페리딘-4-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1016] 백색 고체. 수율: 290mg. 용융 범위: 285 내지 288°C
- [1017] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.39$ 분
- [1018] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 466.1
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1020] 실시예 188: (1-(5-(3-(하이드록시메틸)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1021] 백색 고체. 수율: 159mg. 용융 범위: 193 내지 196°C
- [1022] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.12$ 분
- [1023] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 477.1
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 5.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82-3.54 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [1024] 실시예 189: (1-(5-(3-에틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1026] 백색 고체. 수율: 130mg. 용융 범위: 162 내지 165°C
- [1027] HPLC(방법 6):  $R_t = 10.38$ 분

[1028] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 475.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.30 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84-3.45 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1029]

실시예 190: 메틸 4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트

백색 고체. 수율: 400mg. 용융 범위: 256 내지 258°C

[1032]

HPLC(방법 6): R<sub>t</sub> = 9.23분

[1033] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 505.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.39 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H),

[1034]

8.05-8.03 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.0, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.56 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

실시예 191: 4-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조산

표적 화합물은 에스테르의 가수분해(THF/물 중의 트리메틸실라놀레이트) 및 티오에테르의 후속적인 산화(아세트산 중 과산화수소)를 통해 메틸 4-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트(합성 실시예 190의 전구체)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 70mg. 용융 범위: 219 내지 223°C

[1037]

HPLC(방법 6): R<sub>t</sub> = 6.78분

[1038] 질량 분광법: m/z: [M-H]<sup>-</sup> = 489.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.35 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 3H),

[1039]

7.96 (d, J = 8.0, 2H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.80-3.44 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

실시예 192: 메틸 3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트

백색 고체. 수율: 50mg. 용융 범위: 217 내지 220°C

[1042]

HPLC(방법 6): R<sub>t</sub> = 9.27분

[1043] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 505.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.35 (s, 2H), 8.99-8.95 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[1044]

실시예 193: 3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조산

THF 및 물 중의 칼륨 트리메틸실라놀레이트를 사용한 에스테르 가수분해 및 아세트산 중의 과산화수소를 사용한 티오에테르의 산화를 포함하는 2개의 반응 단계로 메틸 3-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)벤조에이트(실시예 192의 전구체)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 90mg. 용융 범위: 230 내지 235°C

[1047]

HPLC(방법 6): R<sub>t</sub> = 6.94분

[1048] 질량 분광법: m/z: [M-H]<sup>-</sup> = 489.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.29 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[1049]

실시예 194: (1-(5-(3-클로로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

백색 고체. 수율: 148mg. 용융 범위: 211 내지 213°C

- [1052] HPLC(방법 6):  $R_t = 9.961$ 분
- [1053] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+ = 481.1$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.34 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.89-3.38 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1054]
- [1055] 실시예 195: 5-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티오펜-3-카보니트릴
- [1056] 백색 고체. 수율: 80mg. 용융 범위: 253 내지 256°C
- [1057] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.83$ 분
- [1058] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+ = 478.0$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.32 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.85-3.45 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [1059]
- [1060] 실시예 196: 5-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티오펜-3-카복스아미드
- [1061] 탄산칼륨(90mg, 0.650mmol, 1.5당량) 및 과산화수소(30%, 2.0mL)를 실온에서 DMSO(2mL) 중의 5-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티오펜-3-카보니트릴(합성 실시예 195의 전구체, 200mg, 0.433mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 48시간 동안 교반한 다음, 물(10mL)로 희석시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카 젤 100 내지 200메쉬, 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다.
- [1062] 백색 고체. 수율: 40mg. 용융 범위: 302 내지 305°C
- [1063] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.56$ 분
- [1064] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+ = 496.1$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.26 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.71-3.59 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1065]
- [1066] 실시예 197: 5-(2-(3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-메틸티오페-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1067] 백색 고체. 수율: 195mg. 용융 범위: 232 내지 235°C
- [1068] HPLC(방법 6):  $R_t = 9.78$ 분
- [1069] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+ = 467.1$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.20 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.71-3.51 (m, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
- [1070]
- [1071] 실시예 198: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1072] 백색 고체. 수율: 45mg. 용융 범위: 120 내지 123°C
- [1073] HPLC(방법 6):  $R_t = 9.96$ 분
- [1074] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+ = 479.2$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.17 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 3.81-3.51 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
- [1075]
- [1076] 실시예 199: 6-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)니코틴아미드

- [1077] (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논을 프로토콜 141a) 및 141b)에 기재된 바와 같이, 먼저 비스(피나콜라토)디보론과 반응시킨 다음, 6-브로모니코틴아미드와 반응시켰다. 아세트산 중의 과산화수소와의 후속적인 산화로 표적 화합물을 제공하였다. 백색 고체. 수율: 67mg. 용융 범위: 288 내지 290°C
- [1078] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.24$ 분
- [1079] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 491.2  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.64 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.71-3.51 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1080] [1081] 하기 합성 실시예 200 내지 212는 유사한 방식으로 제조하였다:
- [1082] 실시예 200: (1-(5-(5-플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1083] 백색 고체. 수율: 145mg. 용융 범위: 244 내지 248°C
- [1084] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.78$ 분
- [1085] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 466.1  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.56 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.82-3.41 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).
- [1086] [1087] 실시예 201: (1-(5-(3-플루오로파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1088] 백색 고체. 수율: 110mg. 용융 범위: 222 내지 225°C
- [1089] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.52$ 분
- [1090] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 466.1  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.44 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.82-3.41 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1091] [1092] 실시예 202: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)이소니코틴아미드
- [1093] 백색 고체. 수율: 260mg. 용융 범위: 303 내지 306°C
- [1094] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.34$ 분
- [1095] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 491.2  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.62 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1H), 3.80-3.42 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1096] [1097] 실시예 203: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)티아졸-4-카보니트릴
- [1098] 담황색 고체. 수율: 120mg. 용융 범위: 273 내지 276°C
- [1099] HPLC(방법 9):  $R_t = 4.13$ 분
- [1100] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 479.0  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75-3.51 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1101]

- [1102] 실시예 204: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티아졸-4-카복스아미드
- [1103] 표적 화합물은 실시예 196에 대한 합성 프로토콜과 유사하게 2-(2-(3-(메틸티오)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티아졸-4-카보니트릴(실시예 203의 전구체)로부터 제조하였다. 백색 고체. 담황색 고체. 수율: 75mg. 용융 범위: 286 내지 288°C
- [1104] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.44$ 분
- [1105] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 497.4
- [1106]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.75-3.48 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1107] 실시예 205: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-메틸티아졸-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1108] 백색 고체. 수율: 170mg. 용융 범위: 247 내지 249°C
- [1109] HPLC(방법 8):  $R_t = 4.58$ 분
- [1110] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 468.4
- [1111]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): δ 9.41 (s, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 3.75-3.48 (m, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
- [1112] 실시예 206: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(5-메틸티아졸-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1113] 백색 고체. 수율: 120mg. 용융 범위: 257 내지 260°C
- [1114] HPLC(방법 8):  $R_t = 4.61$ 분
- [1115] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 468.4
- [1116]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.38 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86-3.55 (m, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).
- [1117] 실시예 207: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티아졸-5-카보니트릴
- [1118] 담황색 고체. 수율: 50mg. 용융 범위: 280 내지 283°C
- [1119] HPLC(방법 8):  $R_t = 4.02$ 분
- [1120] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 479.5
- [1121]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.53 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75-3.54 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1122] 실시예 208: 2-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)티아졸-5-카복스아미드
- [1123] 수율: 110mg. 용융 범위: 286 내지 289°C
- [1124] HPLC(방법 9):  $R_t = 3.42$ 분
- [1125] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 497.5
- [1126]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.48 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).
- [1127] 실시예 209: 2-(1-(5-(4-아미노페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1128] 백색 고체. 수율: 75mg. 용융 범위: 293 내지 297°C
- [1129] HPLC(방법 6):  $R_t = 7.47$ 분

[1130] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 463.2

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.39 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.71-3.51 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[1131]

실시예 210: (1-(5-(4-(디메틸아미노)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1133]

백색 고체. 수율: 82mg. 용융 범위: 213 내지 217°C

[1134]

HPLC(방법 10): R<sub>t</sub> = 8.43분

[1135]

질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 491.3

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 3.81-3.42 (m, 8H), 3.07 (s, 9H).

[1136]

실시예 211: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(티아졸-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1138]

최종 산화는 합성 프로토콜 141c)와 유사하게 m-클로로페록시벤조산을 사용하여 수행하였다. 백색 고체. 수율: 122mg. 용융 범위: 235 내지 237°C

[1139]

HPLC(방법 6): R<sub>t</sub> = 8.24분

[1140]

질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 454.1

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.46 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.84-3.34 (m, 8H), 3.07 (s, 3H).

[1141]

실시예 212: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(페리다진-4-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1143]

백색 고체. 수율: 85mg. 용융 범위: 278 내지 282°C

[1144]

HPLC(방법 11): R<sub>t</sub> = 7.12분

[1145]

질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 449.3

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.85 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 9.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.64-3.39 (m, 8H), 3.08 (s, 3H).

[1146]

실시예 213 및 214: 4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

[1148]

4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온

[1149]

과산화수소(30%, 5ml)를 실온에서 아세트산(20ml) 중의 4-(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(1.8gm, 3.665mmol, 1.0당량, 실시예 152의 전구체)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반을 계속한 다음, 용액을 물(30mL)로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔 100 내지 200매쉬, 디클로로메탄과 4% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 1.6g.

[1150]

단일 에난티오머를 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 SFC를 통해 라세미체로부터 수득하였고, 에난티오머 과량의 단리된 에난티오머를 하기 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키라셀 OJ-H 4.6×250mm, 5μm; 주입 용적 = 10μl; 컬럼 온도: 25°C; 공용매: 메탄올; 공용매의 양: 45%; 유량: 3g/분; 압력: 100bar.

[1151]

보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 213):

[1152] 백색 고체. 수율: 404mg

[1153] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.68$ 분

[1154] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 508.1

[1155] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.6%( $R_t = 2.86$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

[1156] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 214):

[1158] 담황색 고체. 수율: 326mg

[1159] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.67$ 분

[1160] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 508.2

[1161] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.8%( $R_t = 4.99$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

[1162]

실시예 215 및 216: 4-(3-(메틸설플피닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

4-(3-(메틸설플피닐)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온

4-(3-(메틸티오)-1-(5-(m-톨릴)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)페페라진-2-온(실시예 151의 전구체)은 아세트산 중의 과산화수소로의 처리를 통해 상응하는 설풍사이드로 산화시켰다. 담황색 고체. 수율: 1.2g

[1166] 단일 에난티오머는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 SFC를 통해 라세미체로부터 수득하였고, 에난티오머 순도는 하기 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키라셀 OJ-H 4.6×250mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 주입 용적 = 10 $\mu\text{l}$ ; 컬럼 온도: 25°C; 공용매: 메탄올; 공용매의 양: 45%; 유량: 3g/분; 압력: 100bar.

[1167] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 215):

[1168] 백색 고체. 수율: 405mg. 용융 범위: 168 내지 171°C

[1169] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.91$ 분

[1170] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 474.2

[1171] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.2%( $R_t = 3.45$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41-4.01 (m, 2H), 3.81-3.51 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[1172]

보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 216):

[1174] 백색 고체. 수율: 281mg. 용융 범위: 168 내지 172°C

[1175] HPLC(방법 6):  $R_t = 8.91$ 분

[1176] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 474.3

[1177] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.0%( $R_t = 4.03$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41-4.01 (m, 2H), 3.81-3.51 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[1178]

[1179] 실시예 217 및 218: 4-(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

[1180] 4-(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온

[1181] 산화 방법으로서 아세트산 중의 과산화수소를 사용하여 4-(1-(5-(3-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-2-온(실시예 153의 전구체)으로부터 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 1.7g.

[1182]

단일 에난티오머를 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 SFC를 통해 라세미체로부터 수득하였고, 에난티오머 순도는 하기 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키라셀 OJ-H 4.6×250mm, 5μm; 주입 용적 = 10μl; 컬럼 온도: 25°C; 공용매: 메탄올; 공용매의 양: 45%; 유량: 3g/분; 압력: 100bar.

[1183]

보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 217):

[1184] 백색 고체. 수율: 500mg. 용융 범위: 164 내지 168°C

[1185]

HPLC(방법 11):  $R_t = 8.59$ 분

[1186] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 490.3

[1187] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.9%( $R_t = 4.78$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

[1188]

[1189] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 218):

[1190] 백색 고체. 수율: 312mg. 용융 범위: 162 내지 166°C

[1191]

HPLC(방법 11):  $R_t = 8.58$ 분

[1192] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 490.2

[1193] 분석용 SFC로 측정된 에난티오머 과량: 99.3%( $R_t = 6.22$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

[1194]

[1195] 다음 합성 실시예 219 내지 222는 HATU 커플링 및 필요한 경우 트리플루오로아세트산을 사용한 BOC 탈보호를 포함하는 1단계 또는 2단계로 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다.

[1196]

[1196] 실시예 219: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-2-(하이드록시메틸)모르 폴리노)메타논

[1197] 백색 고체. 수율: 125mg. 용융 범위: 206 내지 210°C

[1198]

HPLC(방법 12):  $R_t = 5.10$ 분

[1199] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 495.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 4.88-3.38 (m, 8H), 3.23-2.78 (m, 5H).

[1200]

- [1201] 실시예 220: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-2-(하이드록시메틸)모르풀리노)메타논
- [1202] 백색 고체. 수율: 75mg. 용융 범위: 194 내지 198°C
- [1203] HPLC(방법 12):  $R_t = 5.10$ 분
- [1204] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 495.2
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 4.88-4.12 (m, 3H), 4.11-3.65 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 3H) 3.08-2.78 (m, 5H).
- [1205] 실시예 221: N-(2-아미노에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1206] 담황색 고체. 수율: 70mg. 용융 범위: 88 내지 92°C
- [1207] HPLC(방법 12):  $R_t = 4.85$ 분
- [1208] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 490.2
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 3.65-3.41 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.95 (s, 3H), 2.85-2.69 (m, 2H).
- [1209] 실시예 222: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논
- [1210] 백색 고체. 수율: 85mg. 용융 범위: 219 내지 222°C
- [1211] HPLC(방법 12):  $R_t = 4.85$ 분
- [1212] 질량 분광법: m/z:  $[M+H]^+$  = 452.2
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 9.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 3.88-3.40 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.60 (d, J = 70.2 Hz, 6H).
- [1213] 실시예 223: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논
- [1214] 223a) 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산
- [1215] 수산화리튬 일수화물(1.63g, 39.78mmol)은 THF/물(1:1, 50mL) 중의 51b)(5g, 13.26mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(20mL)에 용해시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트(2×20mL)로 세척하고, 황산수소나트륨으로 산성화시키고, 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 4g (이론치의 83%)
- [1216] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.88$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 365.8
- [1217] 223b) (R)-3-급-부틸(1-(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페롤리딘-3-일)카바메이트
- [1218] HATU(2.41g, 6.363mmol), 디이소프로필에틸아민(3.02mL, 17.355mmol) 및 (R)-페롤리딘-3-일-카밤산 3급-부틸에스테르(1.18g, 6.363mmol)를 DMF(20mL) 중의 223a)(2.1g, 5.787mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙냉수(40mL)로 희석시켰다. 침전물을 여과제거하고, 물 및 헥산(3회)으로 세척하고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 포화 염화암모늄 용액(2×30mL), 포화 탄산수소나트륨 용액(2×30mL) 및 염수(30mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화시켰다. 백색 고체. 수율: 3g(이론치의 97%)

[1222] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.79$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 534.1$

[1223] 223c) (R)-3급-부틸 (1-(3-(메틸티오)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-일)카바메이트

[1224] 탄산칼륨(1.16g, 8.45mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.2g, 0.28mmol)을 아르곤 대기하에 실온에서 3급-부탄올/물(10:1, 66mL) 중의 223b)(1.5g, 2.8mmol) 및 페닐 보론산(0.69g, 5.63mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카겔, 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제한 다음, 에테르로 연화시켰다. 백색 고체. 수율: 1g(이론치의 67%)

[1225] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.92$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 530.3$

[1226] 223d) 3급-부틸 ((3R)-1-(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-일)카바메이트

[1227] THF(5mL) 중의 m-클로로퍼옥시벤조산(77%, 0.20g, 0.92mmol)을 THF(100mL) 중의 223c)(0.54g, 1.02mmol)의 빙냉 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액(2×50mL) 및 염수(1×50mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카겔; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.28g(이론치의 51%)

[1228] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.14$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 546.3$

[1229] 223e) ((R)-3-아미노파롤리딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1230] 디클로로메탄(5.22mL, 20.91mmol) 중의 TFA의 4M 용액을 디클로로메탄(16mL) 중의 223d)(0.28g, 0.52mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 디클로로메탄(40mL)으로 희석시킨 다음, 포화 탄산칼륨 용액(2×20mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 에테르, 펜坦 및 아세톤으로 연화시켰다. 담황색 고체. 수율: 0.11g(이론치의 46%)

[1231] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.44$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 446.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 2H).

[1232]

[1233] 실시예 224: ((R)-3-아미노파롤리딘-1-일)(3-(메틸설피닐)-1-(5-(m-톨릴)피리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1234] 합성 실시예 223과 유사하게 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 90mg.

[1235] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.54$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 460.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C, δ ppm): 9.22 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.53 (bs, 2H).

[1236]

[1237] 실시예 225: 3-(2-(6-((R)-3-아미노파롤리딘-1-카보닐)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)-4-플루오로벤조니트릴

[1238] 실시예 223과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 75mg

[1239] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.47$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 489.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H).

[1240]

[1241] 실시예 226: ((R)-3-아미노파롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-

1H-인돌-6-일)메타논

[1242] 실시예 223과 유사하게 제조하였다. 백색 고체. 수율: 135mg

[1243] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.49$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 493.9$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 3H).

[1244]

실시예 227: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설폐닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1245] 실시예 223과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 80mg

[1247] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.60$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 478.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H).

[1248]

실시예 228: (R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(3-(메틸설폐닐)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1249] 설פון을 생성하기 위한 산화가 2.2당량의 m-클로로페옥시벤조산으로 수행되었다는 차이점을 제외하고는 실시예 223과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 65mg

[1251] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.65$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 462.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100 °C, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 3H).

[1252]

실시예 229: (R)-3-(2-(6-(3-아미노페롤리딘-1-카보닐)-3-(메틸설폐닐)-1H-인돌-1-일)페리미딘-5-일)-4-플루오로벤조니트릴

[1254] 백색 고체. 수율: 0.22g

[1255] HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.70$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 505.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 3H).

[1256]

실시예 230: (R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설폐닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1257] 백색 고체. 수율: 180mg

[1259] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.83$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 510.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 3H).

[1260]

실시예 231: (R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설폐닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1262] 백색 고체. 수율: 0.11g

[1263] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.79$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 494.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.17 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.53 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.57 (bs, 2H).

[1264]

실시예 232 내지 234는 HATU 커플링 및 경우에 따라 TFA를 사용한 BOC 보호 그룹의 제거를 포함하는 1 내지 2개의 화학 단계로 3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다.

[1265]

실시예 232: (1R,4R)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1266]

백색 고체. 수율: 55mg

[1267]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.54$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 458.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.22 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 4.6 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.24 (bs, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H).

[1268]

실시예 233: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1269]

백색 고체. 수율: 55mg

[1270]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.53$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 458.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100 °C, δ ppm): 9.23 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.83 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.62 (bs, 1H), 3.5-

[1271]

3.47 (m, 2H), 3.24 (bs, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H).

[1272]

실시예 234: (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1273]

백색 고체. 수율: 0.135g

[1274]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.78$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 459.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.24 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 4.82-4.64 (m, 2H), 3.97 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 3.81 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 3.62 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 3.41 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 3.07 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[1275]

실시예 235 내지 237은 3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다.

[1276]

실시예 235: (1R,4R)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1277]

백색 고체. 수율: 0.11g

[1278]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.68$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 474.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.27 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.52-7.5 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.94 (1H, 물 피크로부터 가려짐), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H).

[1279]

실시예 236: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-페닐파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1284] 백색 고체. 수율: 0.15g

[1285] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.63$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 444.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.27 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 4.67 (bs, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 4H), 3.1-3.07 (m, 1H), 2.94 (1H, 물 페크로부터 가려짐), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

[1286]

실시예 237: (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(3-(메틸설포닐)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1288] 백색 고체. 수율: 0.115g

[1289] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.03$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 475.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.28 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.62-7.48 (m, 4H), 4.85-4.65 (m, 2H), 3.95 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.79 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 3.59 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 3.38 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.35 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[1290]

실시예 238: (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1292] (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 하이드로클로라이드와의 아미드 커플링, 스스키 반응 및 m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화를 포함하여 3 단계로 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.16g

[1293] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.06$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 493.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.77 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 2H), 3.95 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 3.78 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 3.58 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.41-3.35 (m, 4H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H).

[1294]

실시예 239: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1296] 4단계(아미드 커플링, 스스키 반응, 산화, 탈보호)로 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산 및 (1S,4S)-3급-부틸 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.21g

[1297] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.77$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 492.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.0 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.77 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.5 (bs, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.58 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 3.34-2.88 (m, 4H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.94 (1H, 물 페크로부터 가려짐), 2.2 (bs, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H).

[1298]

[1299] 합성 실시예 240 내지 243은 아미드 커플링(HATU)에 이어 2급 아민이 존재하는 경우 BOC 탈보호(TFA)를 통해 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다.

[1300] 실시예 240: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1301] 백색 고체. 수율: 85mg

[1302] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.55$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 476.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.0 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.54-7.5 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.52 (bs, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 4H), 2.98 (1H, 물 피크로부터 가려짐), 1.87-1.8 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H).

[1303]

[1304] 실시예 241: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((3aR,6aR)-헥사하이드로페롤로[3,4-b]페롤-5(1H)-일)메타논

[1305] 백색 고체. 수율: 0.07g

[1306] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.48$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 490.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.66 (bs, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.60 (bs, 1H).

[1307]

[1308] 실시예 242: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((3aS,6aS)-헥사하이드로페롤로[3,4-b]페롤-5(1H)-일)메타논

[1309] 백색 고체. 수율: 0.098g

[1310] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.49$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 490.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.75 (bs, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.59 (bs, 1H).

[1311]

[1312] 실시예 243: (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1313] 백색 고체. 수율: 70mg

[1314] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.87$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 477.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.76 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 2H), 3.95 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 3.79 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 3.58 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.38 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 3.07 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H).

[1315]

[1316] 실시예 244: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1317] 244a) 메틸 3-(메틸티오)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실레이트

[1318]

PdC12(dppf)(0.323g, 0.39mmol, 0.05당량)를 실온에서 아르곤 대기하에 1,4-디옥산(125mL) 중의 1-(5-브로모-파리미딘-2-일)-3-메틸설피닐-1H-인돌-6-카복실산-메틸 에스테르(3.0g, 7.93mmol, 1당량), 비스(피나콜라토)디보론(4.01g, 15.87mmol, 2당량) 및 칼륨 아세테이트(1.16g, 11.90mmol, 1.5당량)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 2-브로모파리딘(1.38g, 8.76mmol, 1.5당량) 및 1,4-디옥산(125mL) 중의 탄산칼륨(5.8mL, 11.66mmol, 2당량)의 2M 용액을 첨가하였다. 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.336g, 0.29mmol, 0.05당량)을 불활성 대기하에 도입하고, 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(150mL)에 용해시키고, 물(2×50mL) 및 염수(50mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[230 내지 400매쉬 실리카 겔; 에틸 아세테이트/헥산 = 2:3]로 정제하였다. 백색 고

체. 수율: 2.5g(이론치의 84%)

[1319] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 4.22$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 377.3$

[1320] 244b) 3-(메틸티오)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실산

[1321] 수산화리튬 일수화물(0.837g, 19.94mmol, 3당량)을 물/THF(1:1, 40mL) 중의 244a)(2.5g, 6.64mmol, 1당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(100mL)에 용해시키고, 에테르(50mL)로 세척하고, 2N 염화수소 용액으로 산성화시켰다. 이후, 수성 상을 에틸아세테이트( $2\times 100$ mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 1.5g(이론치의 63%)

[1322] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.76$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 363$

[1323] 244c) (1S,4S)-3급-부틸 5-(3-(메틸티오)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트

[1324] TBTU(0.532g, 1.65mmol, 1.2당량), 4-메틸-모르폴린(0.30mL, 2.75mmol, 1.2당량) 및 마지막으로 (1S,4S)-3급-부틸 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(0.328g, 1.65mmol, 1.2당량)를 DMF(10mL) 중의 교반된 용액 244b)(0.5g, 1.3mmol, 1당량)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙냉수(20mL)로 켄칭시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 건조시키고, 펜坦 및 에테르로 세척함에 의해 정제하였다. 수율: 0.400g(이론치의 54%)

[1325] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.91$ 분;  $m/z [M+H+NH_3]^+ = 543.4$

[1326] 244d) (1S,4S)-3급-부틸 5-(3-(메틸설파닐)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카보닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트

[1327] m-클로로페록시벤조산(0.114g, 0.66mmol, 0.9당량)을 0°C에서 디클로로메탄(30mL) 중의 244c)(0.400g, 0.61mmol, 1당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액( $2\times 30$ mL) 및 염수(30mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[230 내지 400메쉬 실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올 = 95:5]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.290g(이론치의 71%)

[1328] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.02$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 559.4$

[1329] 244e) (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(3-(메틸설파닐)-1-(5-(파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)메타논

[1330] 디클로로메탄(5.1mL, 20.78mmol, 40당량) 중의 트리플루오로아세트산의 4M 용액을 0°C에서 디클로로메탄(10mL) 중의 244d)(0.29g, 0.51mmol, 1당량)에 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 2회 동시증류시키고, 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 포화 탄산칼륨 용액( $2\times 20$ mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 마지막으로 분취용 HPLC로 크로마토그래피하였다. 백색 고체. 수율: 0.200g(이론치의 84%)

[1331] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.00$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 459.3$

[1332]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.53 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.14 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.95-8.02 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 4.50 (bs, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 3.31 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 3.21 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.78 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 1.63 (d, 1H,  $J = 8$  Hz).

[1333] 합성 실시예 245 내지 248은 실시예 244와 유사하게 제조하였다.

[1334] 실시예 245: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설파닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1335] 백색 고체. 수율: 0.065g

[1336] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.23$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 473.1$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.48 (bs, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.59 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.31 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.11 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 1.64 (d, 1H, J = 9.2 Hz).

[1337]

[1338] 실시예 246: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1339] 백색 고체. 수율: 0.115g

[1340] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.58$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 487.1$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 4.5 (bs, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.59 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.31 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 3.12 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.80-2.74 (q, 2H), 1.79 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 1.64 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

[1341]

[1342] 실시예 247: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(6-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1343] 백색 고체. 수율: 0.22g

[1344] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.44$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 473$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.51 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.85 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.52 Hz), 4.5 (bs, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.31 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 3.11 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.79 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 1.64 (d, 1H, J = 9.2 Hz).

[1345]

[1346] 실시예 248: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(4-(디메틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1347] 백색 고체. 수율: 0.066 g

[1348] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.42$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 502.2$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.68-6.66 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 3.07 (s, 9H), 1.78 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 1.64 (d, 1H, J = 9.1 Hz).

[1349]

[1350] 실시예 249: (1S,4S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1351]

1-(5-브로모-파리미딘-2-일)-3-메틸 설피닐-1H-인돌-6-카복실산-메틸 에스테르를 펀콜 보론산 에스테르로 전환시키지 않고 대신에 2-(2-플루오로-5-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란과 직접 반응시킨다는 차이점을 제외하고는 실시예 244와 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.11g

[1352]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.65$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 490.2$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.33 (bs, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 10 Hz), 4.54 (bs, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.60 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.36 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 1.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

[1353]

[1354] 실시예 250 및 251은 시약으로서 HATU를 사용하는 아미드 커플링을 통해 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-

3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산 및 각각의 아민으로부터 제조하였다.

[1355] 실시예 250: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1356] 백색 고체. 수율: 0.079g

[1357] HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 2.96$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 479.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.75 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 3.56 (bs, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 0.66 (bs, 2H), 0.52 (bs, 2H).

[1358] 실시예 251: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-((S)-2-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1360] 백색 고체. 수율: 75mg

[1361] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.82$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 467.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.76 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.45 (bs, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.39 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 3.07 (s, 6H), 1.07 (d, 3H,  $J = 4.0$  Hz).

[1362] 실시예 252 및 253: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 애난티오머)

[1364] a) 6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-카브알데하이드

[1365] DMF(540mL) 중의 (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(36.0g, 156.5mmol)은 0°C에서 DMF(884mL) 중의 염화포스포릴(43.9mL, 469mmol)의 용액에 적가하였고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 마지막으로 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카; 디클로로메탄과 10% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 36g(이론치의 89%)

[1366] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 1.86$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 259.1$

[1367] b) (3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1368] 수소화붕소나트륨(2.2g, 58.34mmol)을 0°C에서 메탄올(106mL) 중의 6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-카브알데하이드(5g, 19.44mmol)의 혼탁액에 분할 방식으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공하에 제거하여 온도를 < 35°C로 유지하였다. 잔류물을 물(100mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하여 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 수율: 4g(이론치의 79%)

[1369] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 1.72$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 261.2$

[1370] c) (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1371] 칼륨 3급-부틸레이트(1.72g, 15.38mmol) 및 5-브로모-2-클로로-파리미딘(2.97g, 15.38mmol)을 DMF(57mL) 중의 b)(4g, 15.38mmol)하에 수득한 인돌의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(3×50mL)로 세척하였다. 여액을 물(2×50mL) 및 염수(1×50mL)로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 4% 메탄올]를 통해 정제하였다. 미정제 생성물을 에테르/디클로로메탄 = 95/5로 연화시켰다. 백색 고체. 수율: 3.1g(이론치의 48%)

[1372] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.84$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 419.1$

[1373] d) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1374] 탄산칼륨(4.35g, 31.58mmol)을 THF/물(4.5:1, 165mL) 중의 c)(4.39g, 10.52mmol)의 생성물에 첨가하였다. 반응 장치를 아르곤으로 풀려놓고, Pd2(dba)3(0.96g, 1.052mmol), 3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.15g, 0.52mmol) 및 2-플루오로페닐보론산(1.49g, 10.52mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트를 디클로로메탄(2×75mL)으로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 4g(이론치의 88%)

[1375] HPLC-MS(방법 4):  $R_t = 3.0$ 분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 433.0

[1376] e) 1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-3-카브알데하이드

[1377] 테스-마르틴 페리오디난(5.89g, 13.8mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(250mL) 중의 이전 과정 d)(4.0g, 9.25mmol)로부터의 생성물의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터를 디클로로메탄(2×60mL)으로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 3g(이론치의 75%)

[1378] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.27$ 분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 431.1.

[1379] f) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1380] 메틸 마그네슘 요오다이드(에테르 중 3M, 5.57mL, 16.72mmol)를 -70°C에서 THF(163mL) 중의 d)(2.4g, 5.57mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 -50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 용액(50mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 2% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 1.9g(이론치의 76%; 라세미체).

[1381] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.13$ 분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 447.3.

[1382] 단일 에난티오머는 키랄 SFC(컬럼: 키라셀 OJ-H 250×21mm, 5μm; 컬럼 온도: 35°C; 공용매: 아세토니트릴 중 이소프로필아민 = 60/40; 공용매의 양: 0.5%; 유량: 30g/분; 압력: 80bar)를 통해 라세미체(0.5g)로부터 수득하였다.

[1383] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 252):

[1384] 수율: 0.180g

[1385]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.1 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.5-7.51 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.3 (dd, 1H, J = 8.1, 1.1 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 1.54 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

[1386] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 253):

[1387] 수율: 0.125g

[1388]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.1 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.5-7.51 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.3 (dd, 1H, J = 8.1, 1.1 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 1.54 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

[1389] 실시예 254 및 255: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르고 느리게 용출되는 에난티오머)

[1390] 라세미체 (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-페닐페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논은 실시예 252/253에 대한 과정과 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논으로부터 3개의 화학 단계로 제조하였다. 백색 고체. 수율: 1.6

[1391] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.04$ 분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 429.2

- [1392] 라세미체(0.4g)를 키랄 SFC로 처리하여 단일 에난티오머(컬럼: 키라셀 OJ-H 250×21mm, 5μm; 컬럼 온도: 35°C; 공용매: 아세토니트릴 중 이소프로필아민 = 65/35; 공용매의 양: 0.5%; 유량: 25g/분; 압력: 80bar)를 수득하였다.
- [1393] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 254):
- [1394] 수율: 0.13g
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.2 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 1.54 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
- [1395] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 255):
- [1396] 수율: 0.10g
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.2 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.3 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 1.54 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
- [1397] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 255):
- [1398] 수율: 0.10g
- 합성 실시예 256 내지 260은 실시예 50에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 각각의 2-브로모-페리딘으로부터 제조하였다.
- [1400] 실시예 256: (1-(5-(4-이소프로필페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1401] 백색 고체. 수율: 0.15g
- [1402] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.04분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.2
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100 °C, δ ppm): 9.56 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.67-3.66 (m, 4H), 3.6-3.59 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 4H), 1.32 (d, 6H, J = 6.9 Hz).
- [1403] 실시예 257: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(프로프-1-yn-1-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1404] 백색 고체. 수율: 0.13g
- [1405] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.89분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 486.1
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.7(d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.43-7.39 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.6-3.59 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
- [1406] 실시예 258: (1-(5-(4-사이클로프로필페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1407] 백색 고체. 수율: 0.125g
- [1408] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.83분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 488.3
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.4 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 3.67-3.66 (m, 4H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.16-1.13 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H).
- [1409] 실시예 259: (1-(5-(4-에틸페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1410] 백색 고체. 수율: 0.1g

[1414] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.86$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 476.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.32 (bs, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz).

[1415] 실시예 260: (1-(5-(4-에톡시페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1416] 백색 고체. 수율: 0.085g

[1418] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.77$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 492.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.67 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.02-7.0 (m, 1H), 4.3 (q, 2H,  $J = 7$  Hz), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.6-3.58 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.42 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

[1419] 실시예 261: (1-(5-(5-에톡시)-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1420] 탄산칼륨(0.185g, 1.34mmol) 및 (Ataphos)2PdC12(0.032g, 0.044mmol)를 아르곤 대기하에 3급-아밀알콜(8.0mL) 및 물(0.8mL) 중의 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.2g, 0.445mmol) 및 2-플루오로-5-에톡시페닐보론산(0.165g, 0.89mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 62%)

[1422] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.15$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 509.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.4 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.14 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.37 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

[1423] 실시예 262: (1-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1424] 합성 실시예 261과 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논(0.3g, 0.67mmol) 및 벤조[1,3]디옥솔-5-보론산(0.22g, 1.33mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.145g(이론치의 44%)

[1426] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.94$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 491.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.09 (s, 2H), 3.67-3.66 (m, 4H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.06 (s, 3H).

[1427] 실시예 263: (1-(5-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1428] 생성물은 합성 실시예 261에 대한 과정과 유사하게 [1-(5-브로모-페리미딘-2-일)-3-메탄설피닐-1H-인돌-6-일]-모르폴린-4-일-메타논(0.2g, 0.445mmol) 및 2-플루오로-5-트리플루오로메톡시페닐보론산(0.2g, 0.89mmol)의 스즈키-미야우라 반응을 통해 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 57%)

[1430] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.21$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 549.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 80°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.82 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.41 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.58-3.57 (m, 4H), 3.07 (s, 3H).

[1431] 실시예 264: (1-(5-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

- [1432] 실시예 264: 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)페닐 아세테이트  
 264a) (1-(5-(2-플루오로-5-하이드록시페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논  
 [1434] 비스(트리-3급-부틸포스핀) 팔라듐(0)(0.51g, 1.0mmol)을 아르곤 대기하에 디옥산(50mL) 중의 [1-(5-브로모-파리미딘-2-일)-3-메탄설피닐-1H-인돌-6-일]-모르폴린-4-일-메타논(1.0g, 2.0mmol), 2-플루오로-5-하이드록시페닐 보론산(0.625g, 4.0mmol) 및 불화칼륨(0.29g, 5.0mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 0.44g(이론치의 46%)  
 [1435] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.72$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 481.4  
 [1436] 264b) 4-플루오로-3-(2-(3-(메틸설피닐)-6-(모르폴린-4-카보닐)-1H-인돌-1-일)파리미딘-5-일)페닐 아세테이트  
 [1437] 아세트산 무수물(0.18mL, 1.9mmol)을 0°C에서 파리딘(2.0mL) 중의 264a)(0.45g, 0.94mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물로 회색시키고, 디클로로메탄/메탄올(9:1; 3×30mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 용액(2×20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 수율: 0.09g(이론치의 38%)  
 [1438] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.91$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 523.2  
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  
 [1439] 실시예 265: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논  
 [1440] 합성 실시예는 (2-플루오로-5-메틸페닐)보론산을 사용한 스즈키 반응, m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화, 수산화리튬 사용하의 메틸 에스테르의 가수분해 및 마지막으로 커플링 시약으로서의 HATU와 아민으로서의 파롤리딘을 사용한 아미드화를 포함하는 4개의 화학 단계로 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.08g  
 [1441] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.2$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 463.3  
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.16 Hz), 7.6-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 4H).  
 [1442] 실시예 266: N-에틸-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드  
 [1443] 합성 실시예 265와 유사한 방식으로 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.13g  
 [1444] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.27$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 451.0  
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.39-7.23 (m, 3H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz).  
 [1445] 실시예 267: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드  
 [1446] 합성 실시예는 시약으로서 HATU를 사용한 아미드 커플링, m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화 및 (2-플루오로-

5-메틸페닐)보론산을 사용한 스즈키 반응을 포함하는 3개의 화학 단계로 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.11g

[1450] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 7.81$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 437.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.1

Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42-7.29 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 9H), 2.38 (s, 3H).

[1451] 실시예 268: 1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)페리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1452] 실시예 261에 대해 상술된 과정과 유사하게 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(0.15g, 0.37mmol; 합성 실시예 267의 제조시 중간체)와 2-플루오로-5-메톡시페닐보론산(0.13g, 0.74mmol)의 스즈키 반응. 백색 고체. 수율: 0.06g(이론치의 36%)

[1453] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 7.26$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 453.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.1

Hz), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.1-7.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 6H).

[1454] 실시예 269: (1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

[1455] 269a) 메틸 1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[1456] PdC12(dppf)(0.325g, 0.397mmol)는 아르곤 대기하에 교반된 디옥산(80mL) 중의 메틸 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(3.0g, 7.96mmol), 비스(피나콜라토)디보론(2.26g, 8.91mmol) 및 칼륨 아세테이트(2.34g, 23.87mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 2-브로모-4-메틸-페리딘(2.05g, 11.93mmol), 2M 탄산칼륨 용액(8.0mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.46g, 0.398mmol)을 이 온도에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터를 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 세척하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200매쉬 실리카; 디클로로메탄 아세테이트/헥산 = 5/20/75]로 정제하였다. 황색 고체. 수율: 2.0g(이론치의 64%)

[1457] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 4.50$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 391.3$

[1458] 269b) 1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산

[1459] 수산화리튬 일수화물(0.27g, 6.4mmol)을 THF/물(1:1, 50mL) 중의 메틸 에스테르 269a)(1.0g, 2.56mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물(20mL)에 용해시키고, 디클로로메탄(2×20mL)으로 세척하였다. 수성 상을 황산수소나트륨으로 산성화시키고, 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 백색 고체. 수율: 0.9g(이론치의 93%)

[1460] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.05$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 377.2$

[1461] 269c) (1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

[1462] HATU(0.36g, 0.95mmol), 디이소프로필에틸아민(0.41mL, 2.39mmol) 및 페롤리딘(0.079mL, 0.96mmol)을 0°C에서 DMF(2mL) 중의 카복실산 269b)(0.3g, 0.79mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 물에 부어넣고, 디클로로메탄(3×20mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.33g(이론치의 97%)

[1463] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.93$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 430.0$

[1464] 269d) (1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

- [1467] 디클로로메탄(10mL) 중의 m-클로로페옥시벤조산(77%, 0.14g, 0.62mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(40mL) 중의 269c)(0.33g, 0.77mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액(2×20mL) 및 염수(1×30mL)로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카겔; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.215g(이론치의 63%).
- [1468] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.84$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 446.2$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.56 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.6 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.05-8 (m, 2H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.31 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 4H).
- [1469]
- [1470] 실시예 270: N,N-디메틸-1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1471] 실시예 269에 대해 기재된 바와 같이 1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.158g
- [1472] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.70$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 420.2$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.55 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.6 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.4 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (s, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 3.05-2.99 (m, 9H), 2.43 (s, 3H).
- [1473]
- [1474] 실시예 271: N-에틸-N-메틸-1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1475] 표적 화합물은 합성 실시예 269와 유사하게 1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.175g
- [1476] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.79$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 434.2$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.55 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.4 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.31 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 3.51 (bs, 1H), 3.25 (bs, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.0 (bs, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.08 (bs, 3H).
- [1477]
- [1478] 실시예 272: 1-(5-(4-(디메틸아미노)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1479] 합성 실시예 269에 대해 상술된 바와 동일한 합성 경로를 사용하여 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.14g
- [1480] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.70$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 449.0$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.56 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (d, 1H,  $J = 2$  Hz), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 15H).
- [1481]
- [1482] 실시예 273: 1-(5-(4-아미노페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1483] 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드는 보론산 에스테르로 전환시키고, 이를 2-브로모페리딘-4-아민을 사용한 스즈키 반응으로 반응시킨 다음, 생성된 생성물을 살포사이드(프로토콜 269a) 및 269d) 각각과 유사하게)가 생성되도록 산화시켰다. 백색 고체. 수율: 0.095g
- [1484] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.28$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 421.3$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.38 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.41 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.55 (bs, 1H), 6.26 (bs, 2H), 3.07-2.99 (m, 9H).
- [1485]

- [1486] 실시예 274 내지 276은 합성 실시예 265와 유사하게 제조하였다.
- [1487] 실시예 274: 1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1488] 담황색 고체. 수율: 95mg
- [1489] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 8.40$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 451$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.18 (s, 2 H, ), 8.91 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.04 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 7.61-7.59 (m, 1 H), 7.42-7.31 (m, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.04-2.98 (m, 6 H), 2.72-2.66 (m, 2 H), 1.26-1.22 (m, 3 H).
- [1490]
- [1491] 실시예 275: (1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
- [1492] 백색 고체. 수율: 75mg
- [1493] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 8.64$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 477$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.26 (m, 2H), 3.53 (bs, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.9 (bs, 4H), 1.27 (t, 3H, J = 7.6 Hz).
- [1494]
- [1495] 실시예 276: (1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1496] 담황색 고체. 수율: 65mg
- [1497] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.27$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 493.2$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.6 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.37-7.31 (m, 2H), 3.63-3.5 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.5 Hz).
- [1498]
- [1499] 실시예 277: (1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논
- [1500] 합성 실시예 269의 과정과 유사하게 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.13g
- [1501] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.08$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 460.2$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.54 (s, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.33 (m, 3H).
- [1502]
- [1503] 실시예 278: 1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1504] 실시예 269와 유사하게 2단계로 1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산(합성 실시예 277의 중간체)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.18g
- [1505] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.87$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 434$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.58 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.07 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 6H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3 H).
- [1506]
- [1507] 실시예 279: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1508] 279a) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-브로모파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1509] 디이소프로필에틸아민(0.34mL, 1.99mmol), EDC×HC1(0.19g, 0.992mmol) 및 HOBr 암모늄 염(0.15g, 0.997mmol)은 DMF(3.0mL) 중의 2-(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세트산(0.3g, 0.66mmol, 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드의 TBTU 매개된 아미드 커플링, 티오에테르의 산화 및 메틸 에스테르의 가수분해를 포함하는 3단계로 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 합성됨)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 빙수로 희석시키고, 메탄올/디클로로메탄(5:95; 3×40mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 탄산수소나트륨, 포화 염화암모늄 용액, 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피[실리카; 메탄올/디클로로메탄 = 5:95]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.13g(이론치의 43%)

[1510] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 4.84$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 450.0$

[1511] 279b) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1512] 탄산칼륨(110mg, 0.79mmol) 및 (Ataphos)2PdC12(19mg, 0.026mmol)를 불활성 대기하에 3급-아밀알콜(4.0mL) 및 물(0.4mL) 중의 279a)(120mg, 0.26mmol) 및 2-플루오로-5-메톡시페닐보론산(91mg, 0.53mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 메탄올/디클로로메탄 = 4:96]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 35mg(이론치의 27%)

[1513] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.64$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 496.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

[1514]

[1515] 실시예 280: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1516] 합성 실시예 279)와 유사하게 N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-브로모파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 85mg,

[1517] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.93$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 494.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.13 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.44-7.26 (m, 3H), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.72 (q, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz).

[1518]

[1519] 실시예 281: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1520] 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트 및 2-플루오로-5-메틸페닐보론산을 279b)하에 기재된 바와 같이 스즈키 반응시켰다. 생성된 커플링 생성물을 상응하는 설록사이드로 산화시키고 (m-CPBA), 이의 카복실산(LiOH/THF/물)으로 변형시킨 다음, 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(TBTU)와 반응시켰다. 생성물 메틸 2-(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세테이트의 에스테르 가수분해, HOBr 암모늄 염과의 후속적인 반응으로 표적 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. 수율: 0.13g

[1521] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.76$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 480.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.93 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

[1522]

실시예 282: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1524]

합성 실시예는 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드의 TBTU 매개된 커플링 및 m-클로로페옥시벤조산 사용하의 후속적인 산화를 포함하는 2단계로 1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.08g

[1525]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.39$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 462.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.6 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.93 (bs, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1526]

실시예 283: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1528]

283a) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1529]

PdC12(dppf)(0.094g, 0.115mmol)를 아르곤 대기하에 디옥산(40mL) 중의 N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-브로모파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드(1.0g, 2.3mmol), 비스(피나콜라토)디보론(0.655g, 2.58mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.68g, 6.91mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 2-브로모-4-에톡시-파리딘(0.65g, 3.45mmol), 2M 탄산칼륨 용액(8.0mL) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.133g, 0.115mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터를 메탄올/디클로로메탄(1:9)으로 세척하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 메탄올/디클로로메탄 = 3.5:96.5]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.185g

[1530]

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 7.48$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 463.2$

[1531]

283b) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1532]

m-클로로페옥시벤조산(0.18g, 0.39mmol)을 사용한 283a)의 산화. 백색 고체. 수율: 0.065g(이론치의 35%)

[1533]

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 5.15$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 479.0$

[1534]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.93 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

[1535]

실시예 284 및 285는 실시예 283과 유사하게 제조하였다:

[1536]

실시예 284: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-(디메틸아미노)파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1537]

백색 고체. 수율: 86mg

[1538] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 5.17$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 492.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.57 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.13 (bs, 1H), 6.67 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 4.08 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.07-3.0 (m, 12 H).

[1539] 실시예 285: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-에틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1540] 백색 고체. 수율: 0.066g

[1541] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 6.03$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 477.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, THF-d8 + 1drop D<sub>2</sub>O,  $\delta$  ppm): 9.54 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 8.02 (bs, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.28 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 4.24-4.0 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.78 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.3 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz).

[1542]

[1543] 실시예 286: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-아미노페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1544] 메틸 1-(5-(4-아미노페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트를 m-클로로페옥시벤조산으로 처리하고, 생성된 설풍사이드의 메틸 에스테르를 그 다음에 비누화하고, 유리된 카복실산을 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드와 커플링시켜 이에 의해 표적 화합물을 제공하였다. 백색 고체. 수율: 60mg

[1545] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 1.82$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 464.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.39-9.37 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.5-7.37 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.54 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 6.26 (bs, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

[1546]

[1547] 실시예 287: (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(S-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1548] 287a) 2,2,2-트리플루오로-N-{메틸[1-[5-(2-플루오로-페닐)페리미딘-2-일]-6-(모르폴린-4-일카보닐)-1H-인돌-3-일]옥시도- $\lambda^4$ -설피닐리덴}아세트아미드

[1549] [1550] 요오도벤젠 디아세테이트(0.96g, 1.72mmol)는 40°C에서 디옥산(7mL) 중의 (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.7g, 1.5mmol; 실시예 1), 산화마그네슘(II)(0.27g, 6.6mmol), 로듐(II) 아세테이트 이량체(0.066g, 0.15mmol) 및 2,2,2-트리플루오로 아세트아미드(0.37g, 3.3mmol)의 교반된 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.3g(이론치의 35%)

[1551] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.43$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 576.1$

[1552] 287b) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(S-메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1553] 탄산칼륨(0.143g, 1.04mmol)을 실온에서 아세토니트릴/메탄올(1:1, 9.6mL) 중의 287a)(0.3g, 0.52mmol)의 교반된 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[알루미나; 디클로로메탄과 1% 메탄올]으로 정제하고, 에테르로 세척하였다. 핑크색 고체. 수율: 0.12g(이론치의 48%)

[1554] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.81$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 480.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.22 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.04 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.79 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.6-7.54 (m, 1H), 7.49-7.4 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 3.63-3.47 (m, 8H), 3.24 (s, 3H).

[1555]

실시예 288: (1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(S-메틸설폰이미도일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타노

[1557]

합성 실시예 287과 유사하게 2단계로 (1-(5-(4-메틸피리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설페닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.4g, 0.87mmol, 실시예 142)으로부터 제조하였다.

[1558]

백색 고체. 수율: 0.09g

[1559]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.66$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 476.9$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.59 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.32 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 4.65 (s, 1H), 3.65 (bs, 8H), 3.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1560]

실시예 289: (1-(5-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-(메틸설페닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타노

[1562]

289a)  
(1-(5-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타노

[1563]

비스(피나콜라토)디보론(0.52g, 2.08mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.34g, 3.46mmol)를 실온에서 무수 디옥산(20mL) 중의 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.5g, 1.15mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 장치를 불활성 대기하에 두고, PdC12(47mg, 0.057mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 40분 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 2-(2-브로모-파리딘-4-일)-프로판-2올(0.37g, 1.73mmol), 2M 탄산칼륨 수용액(2mL) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(67mg, 0.057mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 소결 짤때기를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 3% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 0.18g(이론치의 33%)

[1564]

질량 분광법:  $m/z [M+H]^+ = 490.3$

[1565]

289a)(0.18g, 0.38mmol)를 디클로로메탄 중의 m-클로로페록시벤조산으로 처리하여 표적 화합물을 제공하였다. 담황색 고체. 수율: 65mg(이론치의 34%)

[1566]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.44$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 506.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.59 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.37 (s, 1H), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

[1567]

실시예 290: (1-(5-(5-(사이클로프로필메틸)아미노)-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설페닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타노

[1569]

합성 실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 3-브로모-N-(사이클로프로필메틸)-4-플루오로아닐린으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 45mg

[1570] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.17$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 534.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 6.8-6.79 (m, 1H), 6.73-6.7 (m, 1H), 5.8-5.77 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.07 (bs, 1H), 0.49-0.46 (m, 2H), 0.24-0.2 (m, 2H).

[1571]

실시예 291: (1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1573]

실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 1-(2-브로모페리딘-4-일)에탄올로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.15g

[1574]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.36$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 492.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47-7.41 (m, 2H), 5.53 (d, 1H, J = 4.3Hz), 4.86 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.65 (bs, 8H), 3.07 (s, 3H), 1.43 (d, 3H, J = 6.5Hz).

[1575]

실시예 292: (1-(5-(에틸아미노)-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1577]

합성 실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 3-브로모-N-에틸-4-플루오로아닐린으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 130mg

[1578]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.09$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 508.8$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 5.68 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 3.63 (bs, 8H), 3.12-3.05 (m, 5H), 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

[1579]

실시예 293:  
(1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1581]

합성 실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)프로판-2-올로부터 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 65mg

[1582]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.80$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 523.6$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.63 (bs, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 5.19 (s, 1H), 3.64 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

[1583]

실시예 294: (1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1585]

합성 실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)사이클로프로판을로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 50mg

[1586] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 6.67$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 521$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.17 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.63 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H).

[1587]

실시예 295: (1-(5-(4-(1-하이드록시사이클로프로필)페리딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1589]

합성 실시예 289와 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논 및 1-(2-클로로페리딘-4-일)사이클로프로판올로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 78mg

[1590]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.64$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 504$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.57 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.77 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 6.27 (bs, 1H), 3.64 (bs, 8H), 3.07 (s, 3H), 1.28-1.26 (m, 4H).

[1591]

실시예 296: (1-(5-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)페리딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1593]

296a) (1-(5-(4-클로로페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1594]

289a)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논과 2-브로모-4-클로로페리딘을 커플링시켰다. 백색 고체. 수율: 1.7g(이론치의 79%)

[1595]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.77$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 466.3$

[1596]

296b) (1-(5-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)페리딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1597]

탄산세슘(0.62g, 1.89mmol), BINAP(64mg, 0.10mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(19.3mg, 0.086mmol)를 실온에서 아르곤 대기하에 무수 디옥산(16mL) 중의 사이클로프로필 메틸 아민(0.07mL, 0.86mmol) 및 296a)(0.40g, 0.86mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 소결 깰때기를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 플레쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 3% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.25g(이론치의 58%)

[1598]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.61$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 501.2$

[1599]

296c) (1-(5-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)페리딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1600]

디클로로메탄 중의 m-클로로페록시벤조산을 사용한 296b)(0.25g, 0.49mmol)의 산화. 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 31%)

[1601]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.81$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 517.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C,  $\delta$  ppm): 9.43 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.2 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.20 (s, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.14 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.06 (s, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.55 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 0.30 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz).

[1602]

실시예 297 및 298은 (1-(5-(4-클로로페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논으로부터 유사하게 합성하였다.

[1604]

실시예 297: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(페롤리딘-1-일)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메

타논

[1605] 백색 고체. 수율: 70mg

[1606] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.84$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 517.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.50 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.14 (s, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 4H).

[1607]

실시예 298: (1-(5-(4-(에틸아미노)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1609] 백색 고체. 수율: 97 mg

[1610] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.61$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 491$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.43 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.15 (s, 1H), 6.57 (bs, 1H), 6.39 (bs, 1H),

[1611] 3.67 (bs, 4H), 3.58 (bs, 4H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 3H).

[1612] 실시예 299: (1-(5-(4-클로로페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1613] 289a)에 대한 실험 과정과 유사하게 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)-메타논(0.5g, 1.11mmol) 및 2-브로모-4-클로로페리딘(0.23g, 1.22mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 61mg(이론치의 11%)

[1614] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.89$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 482$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.61 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 8.40 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.16$  Hz), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.45 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz),

[1615] 3.65 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H).

[1616] 실시예 300: (1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1617] 300a) 메틸 1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

[1618] 실험 과정 289a)와 유사하게 메틸 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(1.0g, 2.65mmol) 및 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에탄올(0.87g, 3.98mmol)로부터 합성하였다. 황색 고체. 수율: 1.0g(이론치의 89%)

[1619] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.98$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 438.1$

[1620] 300b) 1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산

[1621] 수산화리튬 일수화물(0.30g, 7.07mmol)을 실온에서 THF/물(1:1, 40mL) 중의 300a)(1.0g, 2.36mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×30mL)로 세척하였다. 수성 상을 황산수소나트륨을 사용하여 pH 값 2로 되도록 조정하였다. 침전된 고체를 소결 깔때기를 통해 여과제거하고, 잔류하는 물을 틀루엔을 사용하여 공비 증류로 제거하였다. 담갈색 고체. 수율: 0.75g(이론치의 75%)

[1622] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.95$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 424.3$

[1623] 300c) (1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1624] HATU(0.38g, 0.99mmol), 디이소프로필에틸아민(0.41mL, 2.48mmol) 및 모르폴린(0.08mL, 0.99mmol)을 0°C에서

무수 DMF(2mL) 중의 300b)(0.35, 0.83mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 냉수로 켄칭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(2×50mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카, 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.32g(이론치의 80%)

[1625] LC-MS(방법 A):  $m/z [M+H]^+$  = 493.3(MW 계산치 492.57); Rt = 3.48분.

[1626] HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 3.48분;  $m/z [M+H]^+$  = 493.3

[1627] 300d) (1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

$m$ -클로로페옥시벤조산(77%, 0.12g, 0.53mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(20mL) 중의 300c)(0.32g, 0.66mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 희석시키고, 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄(2×20mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.20g(이론치의 60%)

[1629] HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 2.66분;  $m/z [M+H]^+$  = 509.2

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.19 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.70 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 5.32 (d, 1H,  $J$  = 4.3 Hz), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.40 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz).

[1630]

[1631] 실시예 301: (3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(페롤리딘-1-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1632] 301a) (1-(5-(5-클로로-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1633] 289a) 하에 기재된 반응조건을 적용하여 (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(2.5g, 5.77mmol) 및 1-브로모-4-클로로-2-플루오로벤젠(1.82g, 8.66mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 1.0g(이론치의 37%)

[1634] HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 4.01분;  $m/z [M+H]^+$  = 483

[1635] 301b) (1-(5-(2-플루오로-5-(페롤리딘-1-일)페닐)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1636] 나트륨 3급-부틸레이트(0.08g, 0.81mmol), DavePhoS(0.01mg, 0.031mmol) 및 Pd2(dba)3(0.03mg, 0.031mmol)을 실온에서 무수 디옥산(15mL) 중의 301a)(0.3g, 0.62mmol) 및 페롤리딘(0.26mL, 3.1mmol)의 용액에 첨가하고, 이를 불활성 대기하에 유지하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여액을 중발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[디클로로메탄과 3% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.20g(이론치의 62%)

[1637] HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 4.90분;  $m/z [M+H]^+$  = 518.2

[1638] 301c) (3-(메틸설피닐)-1-(5-(4-(페롤리딘-1-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1639] 301b)(0.20g, 0.39mmol)를 이전 실험 섹션에 기재된 조건하에 디클로로메탄 중에서  $m$ -클로로페옥시벤조산으로 산화시켰다. 담황색 고체. 수율: 31mg(이론치의 14%)

[1640] 질량 분광법:  $m/z [M+H]^+$  = 534.2

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.17 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.43 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.2 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 3.29-3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.97 (bs, 4H).

[1641]

- [1642] 실시예 302: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((R)-3-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
- [1643] (R)-파롤리딘-3-일메탄올과의 TBTU 매개된 아미드 커플링(과정 244c도 참조) 및 산화제로서 m-클로로페옥시벤조산을 사용한 산화를 포함하는 2개의 반응 단계로 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산으로부터 제조하였다. 황색 고체. 수율: 0.12g
- [1644] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.64$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 478.8$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.78 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.53-3.29 (m, 5H, 물 선호에 가려짐), 3.08 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H).
- [1645]
- [1646] 실시예 303: (1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)((S)-3-(하이드록시메틸)파롤리딘-1-일)메타논
- [1647] 백색 고체. 수율: 70mg
- [1648] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.79$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 478.9$
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.7-1.64 (m, 1H).
- [1649]
- [1650] 실시예 304: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1651] 304a) 메틸 2-(1-(5-브로모파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세테이트
- [1652] 프로토콜 244c와 유사하게 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산(2.0g, 5.49mmol)와 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(1.53g, 10.9mmol)의 아미드 커플링. 백색 고체. 수율: 0.6g(이론치의 24%)
- [1653] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.61$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 451.0$
- [1654] 304b) 메틸 2-(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세테이트
- [1655] 실시예 261에 대한 프로토콜과 유사하게 촉매로서 (Ataphos)2PdCl<sub>2</sub>(79mg, 0.11mmol)의 사용하여 304a)(0.5g, 1.11mmol)와 (2-플루오로-5-메틸페닐)보론산(0.34g, 2.22mmol)의 스즈키 커플링. 백색 고체. 수율: 0.51g(이론치의 96%)
- [1656] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 4.02$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 479.2$
- [1657] 304c) 2-(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미도)아세트산
- [1658] THF/물 중에서 304b)(0.5g, 1.05mmol)와 수산화리튬 일수화물의 에스테르 가수분해. 백색 고체. 수율: 0.48g(이론치의 98%)
- [1659] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.82$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 365.3$
- [1660] 304d) 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1661] 메틸아민(THF 중 2M, 1.54ml, 3.09mmol)을 304c)(0.48g, 1.03mmol)에 대해 TBTU와 커플링시켰다. 담황색 고체. 수율: 0.22g(이론치의 45%)

[1662] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.65$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 478.2$

[1663] 304e) 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1664] 304d)(0.1g, 0.209mmol)를 디클로로메탄(10mL) 중에서 m-클로로페옥시벤조산(77%, 0.038g, 0.167mmol)을 사용하여 산화. 백색 고체. 수율: 0.065g(이론치의 63%)

[1665] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.81$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 494.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.11 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.96 Hz), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.00 (bs, 2H), 3.06-3.03 (m, 6H), 2.65 (d, 3H, J = 3.92 Hz), 2.32 (s, 3H).

[1666]

[1667] 실시예 305: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1668] 디클로로메탄(10mL) 중에서 m-클로로페옥시벤조산(77%, 0.091g, 0.524mmol)을 사용한 산화를 통해 304d)(0.1g, 0.209mmol)로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.06g(이론치의 56%)

[1669] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.12$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 510.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.16 (s, 2H), 8.89-8.93 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 2H), 4.00 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 4.0 Hz), 2.32 (bs, 3H).

[1670]

[1671] 합성 실시예 306 내지 312는 상기 언급된 방법과 유사하게 제조하였다.

[1672]

실시예 306: (5,6-디하이드로파리딘-1(2H)-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1673]

백색 고체. 수율: 0.2g

[1674] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.13$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 460.9$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 3H), 5.89 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 4.07 (bs, 2H), 3.62 (bs, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.22 (bs, 2H).

[1675]

[1676] 실시예 307: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1677]

백색 고체. 수율: 0.07g

[1678] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.73$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 467.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 4.09 (bs, 1H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H).

[1679]

[1680] 실시예 308: (1S,4S)-2-옥사-5-օ-자바이사이클로[2.2.1]헵坦-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1681]

백색 고체. 수율: 0.1g

[1682] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+ = 477.0$

[1683]  $[\alpha]_{589}^{25} = +35.57^\circ$  (c. 0.5, 클로로포름)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.15 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 4.64 (bs, 2H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H).

[1684]

[1685] 실시예 309: (1S,4S)-2-옥사-5-օ-자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1686]

백색 고체. 수율: 60mg

[1687]

HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.16분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 493.2

[1688]

$[\alpha]_{589}^{25} = +40.5^\circ$  (c. 0.49, 클로로포름)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.64 (bs, 2H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[1689]

[1690] 실시예 310: N-(2-օ-미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메톡시페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1691]

백색 고체. 수율: 0.15g

[1692]

HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.91분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 512.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.1-7.07 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

[1693]

[1694] 실시예 311: N-(2-օ-미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1695]

백색 고체. 수율: 0.155g

[1696]

HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.11분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 510.0

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.17 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.6-7.57 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.28 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

[1697]

[1698] 실시예 312: (1-(5-(4-클로로파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1699]

백색 고체. 수율: 0.145g

[1700]

HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 3.18분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 497.9

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.65 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.65 (bs, 8H), 3.39 (s, 3H).

[1701]

[1702] 실시예 313 및 314는 합성 실시예 269와 유사하게 제조하였다.

[1703]

[1703] 실시예 313: N,N-디메틸-3-(메틸설피닐)-1-(5-(파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1704]

백색 고체. 수율: 160mg

[1705] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+$  = 406.2

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 20°C, δ ppm): 9.58 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

[1706]

실시예 314: N,N-디메틸-1-(5-(6-메틸페리딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1708]

백색 고체. 수율: 0.17g

[1709] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+$  = 419.9

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 20°C, δ ppm): δ 9.56 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (t, 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

[1710]

실시예 315: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1712]

백색 고체. 수율: 109mg

[1713]

HPLC-MS(방법 7):  $R_t$  = 6.99분;  $m/z [M+H]^+$  = 467.0

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.41 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.5-3.47 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

[1714]

실시예 316: 1-(5-(5-에톡시)-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1716]

백색 고체. 수율: 0.09g

[1717]

HPLC-MS(방법 7):  $R_t$  = 7.18분;  $m/z [M+H]^+$  = 497.4

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.18 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 7.4 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.37-7.3 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.67 (bs, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.32 (1H, 물 피크 하에 가려짐), 3.08 (s, 3H), 3.03 (bs, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

[1718]

실시예 317: N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1720]

백색 고체. 수율: 60mg,

[1721]

HPLC-MS(방법 5):  $R_t$  = 2.59분;  $m/z [M+H]^+$  = 450.0

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.56 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 3H), 3.32 (1H, 물 피크 하에 가려짐), 3.08-3.04 (m, 6H), 2.43 (s, 3H).

[1722]

실시예 318: (3-(1-하이드록시에틸)-1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1724]

(1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(중간체 27c)을 보론산 에스테르로 전환시킨 후, 스크리 조건하에 2-브로모-4-메틸페리딘과 반응시켰다. 생성된 생성물을 상응하는 알데하이드로 산화시킨 다음, 프로토콜 28a) 및 28b) 각각에 유사하게 그리나르 반응시켰다. 담황색 고체. 수율: 70mg

[1725] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.92$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 444.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.49 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.26 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 5.1-5.07 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

[1726] 실시예 319: (1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1728] (5-에톡시-2-플루오로페닐)보론산을 사용한 스즈키 반응, 테스 마르틴 폐리오디난을 사용한 산화 및 메틸마그네슘 브로마이드와의 그리나르 반응을 포함하는 3개의 반응 단계로 중간체 27c로부터 표적 화합물을 제조하였다. 백색 고체. 수율: 110mg

[1729] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+ = 491.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.1 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.25 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 5.1-5.07 (m, 1H), 4.1 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.63 (bs, 8H), 1.53 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.35 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

[1730] 실시예 320: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1732] 합성 실시예 28과 유사한 방식으로 제조하였다. 백색 고체. 수율: 0.1g

[1733] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.47$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 461.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.08 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.26 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 5.1-5.07 (m, 1H), 3.63 (bs, 8H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

[1734] 실시예 321: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-일)메타논

[1736] 실시예 28의 제조를 위해 적용된 합성 경로에 따라 (R)-3급-부틸 (1-(1H-인돌-6-카보닐)페롤리딘-3-일)카바메이트로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 70mg

[1737] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 6.71$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 460.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.04 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.39-7.18 (m, 3H), 5.12 (bs, 1H), 4.88 (bs, 1H), 3.65 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.01 (1H, 물 퍼크 하에 가려짐), 2.39 (s, 3H), 2.02 (bs, 1H), 1.67-1.58 (m, 4H).

[1738]

[1739] 실시예 322: 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N,N-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드

[1740] 실시예 28의 합성 경로와 유사하게 N,N-디메틸-1H-인돌-6-카복스아미드로부터 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 0.08g

[1741] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+ = 419.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.08 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.31-7.27 (m, 3H), 5.26 (bs, 1H), 5.09 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 3.0 (bs, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (d, 3H, J = 6.2 Hz).

[1742]

[1743] 실시예 323: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)페리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메

틸-1H-인돌-6-카복스아미드

- [1744] 2단계, 즉 에스테르 가수분해, 및 커플링 시약으로서 TBTU를 사용한 아미드화로 메틸 1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 43mg
- [1745] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.97$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 461.9$
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.03 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.32-7.22 (m, 3H), 6.91 (bs, 2H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.58 (d, 3H, J = 6.1 Hz).
- [1746] 실시예 324: (1-(5-(4-օ)소프로필파리딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1748] 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트(1.04g, 2.11mmol)를 THF(36mL) 중의 (1-(5-(4-օ)소프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.250g, 0.52mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(25mL)로 희석시켰다. 유기 상을 포화 탄산수소나트륨 용액(2×20mL) 및 염수(1×10mL)로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카겔; 디클로로메탄과 2.5% 메탄올]에 이어 분취용 TLC[디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 80mg(이론치의 30%)
- [1749] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.26$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 506.2$
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.64 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.65 (bs, 8H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
- [1750] 실시예 325: (1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1752] 합성 실시예 324와 유사하게 (1-(5-(4-에틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.19g, 0.41mmol)으로부터 제조하였다. 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 40%)
- [1753] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.12$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 492.2$
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.62 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.64 (bs, 8H), 3.44 (s, 3H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
- [1754] 실시예 326: (1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1756] (1-(5-(5-에톡시-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.2g, 0.406mmol)을 m-클로로페옥시벤조산을 사용하여 산화시켰다. 백색 고체. 수율: 0.12g(이론치의 56%)
- [1757] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.35$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 525.0$
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.23 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.12 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.64 (bs, 8H), 3.39 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
- [1758] 실시예 327: (1-(5-(4-사이클로프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1760] 합성 실시예 324와 유사하게 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트를 사용한 산화를 통해 (1-(5-(4-사이클로프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.250g, 0.53mmol)으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.17g(이론치의 64%)

[1761] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.10$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 504.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.61 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.5 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.2 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.65 (bs, 8H), 3.47 (s, 3H), 2.0 (bs, 1H), 1.14 (bs, 2H), 0.98 (bs, 2H).

[1762] 실시예 328: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1763] N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복스아미드를 m-클로로파옥시벤조산을 사용하여 산화시켰다(0.17g, 0.367mmol). 백색 고체. 수율: 0.08g(이론치의 44%)

[1764] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 7.52$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 496.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C,  $\delta$  ppm): 9.16 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58-7.5 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1765] 실시예 329: (1-(5-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1766] m-클로로파옥시벤조산을 사용한 산화를 통해 (1-(5-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)파리딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논으로부터 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 0.13g(이론치의 53%)

[1767] HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 7.86$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 522.2$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C,  $\delta$  ppm): 9.58 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.57-7.49 (m, 2H), 5.03 (bs, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.59 (bs, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[1768] 실시예 330: (1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)파리딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논

[1769] 마그네슘 모노파옥시프탈레이트를 사용한 산화를 통해 (1-(5-(4-(1-하이드록시에틸)파리딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(0.2g, 0.42mmol)으로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 80mg(이론치의 38%)

[1770] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.65$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 508.3$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.62 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.52-7.47 (m, 2H), 5.54 (bs, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 3.65 (bs, 8H), 3.39 (s, 3H), 1.43 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz).

[1771] 실시예 331: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드

[1772] 331a) 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-카복실레이트

[1773] 프로토콜 27a) 내지 c)와 유사하게 메틸 1H-인돌-6-카복실레이트로부터 3개의 화학 단계로 제조하였다. 백색 고체. 수율: 4.5g

[1774] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.30$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 362.0$

[1775] 331b) 메틸 1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-카복실레이트

- [1780] 탄산칼륨(0.915g, 6.62mmol) 및 2-플루오로-5-에틸페닐보론산(0.742g, 4.14mmol)을 실온에서 2-메틸-2-부탄올/물(44mL, 10:1) 중의 용액 331a)(0.8g, 2.2mmol)에 첨가하였다. 반응 장치를 아르곤 대기하에 두고, (Ataphos)2PdC12(0.156g, 0.22mmol)를 도입하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1 내지 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.5g(이론치의 56%)
- [1781] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.83$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 406.3$
- [1782] 331c) 메틸 1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-포르밀-1H-인돌-6-카복실레이트
- [1783] 메드-마르틴 폐리오디난(0.541g, 1.27mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(25mL) 중의 331b)(0.345g, 0.85mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터를 디클로로메탄( $2 \times 30$ mL)으로 세척하고, 여액을 포화 탄산수소나트륨 용액( $3 \times 20$ mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 담황색 고체. 수율: 0.32g(이론의 93%)
- [1784] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 4.23$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 404.2$
- [1785] 331d) 메틸 1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-카복실레이트
- [1786] 메틸마그네슘 브로마이드(에테르 중 3M, 0.45mL, 1.33mmol)를 0°C에서 THF(70mL) 중의 331c)(0.36g, 0.89mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 용액(20mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 50$ mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 담황색 고체. 수율: 0.22g(이론치의 59%)
- [1787] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.93$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 420.2$
- [1788] 331e) 1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-6-카복실산
- [1789] 수산화리튬 일수화물(33mg, 0.786mmol)을 THF/물(1:1, 10mL) 중의 331d)(0.22g, 0.524mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. THF를 여과제거하고, 잔류물을 물(5mL)로 희석시키고, 포화 황산수소나트륨 용액으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물로 세척하였다. 잔류수분은 톨루엔의 반복된 공비 증류로 제거하였다. 백색 고체. 수율: 0.17g(이론치의 80%)
- [1790] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.93$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 406.3$
- [1791] 331f) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-에틸-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1792] N-메틸모르폴린(0.107mL, 0.986mmol), TBTU(0.191g, 0.592mmol) 및 2-(메틸아미노)아세트아미드 하이드로클로라이드(0.123g, 0.986mmol)를 DMF(4mL) 중의 331e)(0.2g, 0.493mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙냉수로 희석시켰다. 침전물을 여과제거하고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기상을 탄산수소나트륨 용액(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카 젤; 디클로로메탄과 4% 메탄올]에 이어 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 65mg(이론치의 28%)
- [1793] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.13$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 476.2$
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.05 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.56 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.92 (bs, 2H), 5.13-5.1 (m, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 2H), 1.58 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).
- [1794] 실시예 332: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-(1-하이드록시에틸)-N-메틸-1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복스아미드
- [1795] 표적 화합물은 실시예 331과 유사하게 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-1H-인

돌-6-카복실레이트로부터 합성하였다. 기질, 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-카복실레이트를 141a) 및 b) 하에 기재된 화학을 적용하여 메틸 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-6-카복실레이트로부터 수득하였다. 백색 고체. 수율: 0.12g

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 2.64$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 443.4$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.44 (s, 2 H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.3 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.9 (bs, 2H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.86 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.01 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.58 (d,

$3\text{H}$ ,  $J = 6.4$  Hz).

실시예 333: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설파닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(단일 에나티오머)

333a) 메틸 1-(5-(4-사이클로프로필리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트

과정 141a) 및 b)와 유사하게 메틸 1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(1.7g, 4.49mmol) 및 2-클로로-4-사이클로프로필피리딘(1.03g, 6.73mmol)으로부터 합성하였다. 백색 고체. 수율: 1.2g(이론치의 64%)

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 11.53$ 분; m/z  $[M+H]^+$  = 417.3

333b) 메틸 1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-카복실레이트(단일  
에나티오으며)

디클로로메탄(10mL) 중의 N1,N2-비스(2-((R)-4-이소프로필-4,5-디하이드로옥사졸-2-일)페닐)벤젠-1,2-디아민(6.95mg, 0.014mmol) 및 Mn(OTf)2(5.09mg, 0.014mmol; 이러한 리간드의 합성 및 적용을 위해 하기 참조: Dai. W. et al. Org. Lett. 2013, 15, 5658; Dai. W. et al. Org. Lett. 2013, 15, 4138)를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 333a)(0.3g, 0.721mmol), 아세트산(0.263mL, 4.61mmol) 및 30% 과산화수소 수용액(0.147mL, 1.47mmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 냉욕으로 즉시 5 내지 8°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 이온도에서 30분 동안 교반하고, 포화 아황산나트륨 용액(10mL)으로 켓칭시키고, 15분 동안 추가로 교반하였다. 이후, 혼합물을 디클로로메탄(30mL)으로 희석시키고, 염수(20mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 1.5% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.14g(이론치의 45%). 에난티오머 과량: > 99%(키랄 HPLC)

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 8.48$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 433.4$

333c) N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-이돌-6-카복스아미드(단일 애나티오머)

표적 화합물은 과정 331e) 및 f)와 유사하게 에스테르 가수분해 및 아미드화 반응을 포함하는 2단계로 333b)로부터 유통하였다. 백색 고체, 수용: 0.08g

HPLC-MS(방법 7):  $R_t = 6.11$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 489.3$

비선광도:  $[\alpha]_{589}^{25} = -25.22^\circ$  (c. 0.23, DMSO)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C, δ ppm): 9.53 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (s, 1H), 6.92 (bs, 2H),

4.01 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.97 (bs, 2H).

실시 예 334: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(2-플루오로-5-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)페리미딘-2-일)-N-메티-3-(메티설페닐)-1H-이동-6-카복스아미드(다임 에나티오미)

합성 실시예 333과 유사하게 제조하였다. 백색 고체 수율: 70%

[1813] UPLC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 524.1

[1814] 비선광도: [α]<sub>589</sub><sup>25</sup> = -48.19° (c. 0.38, 클로로포름).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.18-9.15 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.78-8.76 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

[1815] 실시예 335: N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(5-(5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드(단일 예난티오머)

[1817] 과정 331b)에 따라 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트(1g, 2.64mmol)와 (5-사이클로프로필-2-플루오로페닐)보론산(1.09g, 7.92mmol)을 커플링시켰다. 나머지 단계들은 합성 실시예 333과 유사하게 수행하였다. 백색 고체. 백색 고체. 수율: 0.2g

[1818] HPLC-MS(방법 5): R<sub>t</sub> = 2.89분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 506.3

[1819] 비선광도: [α]<sub>589</sub><sup>25</sup> = -51.6° (c. 0.5, 클로로포름).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.12 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.92 (bs, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.0-0.98 (m, 2H), 0.78-0.77 (m, 2H).

[1820] 실시예 336: ((R)-3-아미노파롤리딘-1-일)(1-(5-(4-메틸파리미딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1822] 336a) (R)-3-급-부틸 (1-(1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-일)카바메이트

[1823] EDC×HCl(17.7g, 93.00mmol, 1.5당량), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(4.2g, 31.01mmol, 0.5당량)에 이어 트리에틸아민(28.7mL, 204mmol, 3.3당량)을 실온에서 무수 DMF(50mL) 중의 1H-인돌-6-카복실산(10g, 62.03mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. (R)-3-급-부틸 파롤리딘-3-일카바메이트(13.86g, 74.44mmol, 1.2당량)를 10분 후에 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 빙수(100mL)로 희석시키고, 침전된 고체를 여과제거하고, 물(50mL) 및 석유 에테르(50mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 백색 고체. 수율: 11.0g(이론치의 55%)

[1824] 질량 분광법: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 330.2

1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.44 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 1H), 3.92-3.38 (m, 3H), 2.23-2.04 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 9H).

[1826] 336b) (R)-3-급-부틸 (1-(3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-일)카바메이트

[1827] 디메틸설판(2.0mL, 26.74mmol, 1.1당량)을 0°C에서 디클로로메탄(20mL) 중의 N-클로로석신아미드(3.55g, 26.74mmol, 1.1당량)의 교반된 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 디클로로메탄(50mL) 중의 화합물 336a)(8.0g, 24.31mmol, 1.0당량)를 이 온도에서 적가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 증발시키고, 잔류물을 크릴렌(30mL)에 용해시키고, 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고(50mL), 유기 상을 물(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬 실리카, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:4]로 정제하였다. 수율: 5.5g(이론치의 60%)

[1828] 질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 376.2

1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.01-3.35 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 9H).

[1829]

[1830] 336c) (R)-3-급-부틸-(1-(1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카보닐)페롤리딘-3-일)카바메이트

[1831]

DMF(10mL) 중의 화합물 336b)(500mg, 1.33mmol, 1.0당량), 2-클로로-5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘(300mg, 1.46mmol, 1.1당량) 및 칼륨 3급-부틸레이트(225mg, 1.99mmol, 1.5당량)를 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 차가운 물(2×20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200메쉬, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1:1]로 정제하였다. 수율: 320mg(이론치의 44%).

[1832]

질량 분광법: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 545.3

1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.29 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.71-3.48 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 9H).

[1833]

[1834] m-클로로페옥시벤조산(디클로로메탄 중 1.0당량)을 사용한 산화에 이어 보호 그룹의 제거(디클로로메탄 중 TFA)를 포함하는 2단계로 336c)로부터 표적 화합물을 수득하였다. 백색 고체. 수율: 75mg

[1835]

용융 범위: 154 내지 158°C

[1836]

HPLC-MS(방법 12): R<sub>t</sub> = 4.66분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 475.2

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90°C, δ ppm): 9.51 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.73-3.50 (m, 6H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H).

[1837]

[1838] 실시예 337 내지 340은 합성 실시예 336과 유사하게 제조하였다.

[1839]

[1839] 실시예 337: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(4-에틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1840]

백색 고체. 수율: 75mg

[1841]

용융 범위: 160 내지 163°C

[1842]

HPLC-MS(방법 12): R<sub>t</sub> = 4.82분; m/z [M+H]<sup>+</sup> = 475.2

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90°C, δ ppm): 9.52 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.02-1.62 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 3H).

[1843]

[1844] 실시예 338: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(4-이소프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1845]

백색 고체. 수율: 65mg

[1846]

용융 범위: 264 내지 268°C

[1847] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 4.97$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 489.3

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d6, 90°C, δ ppm): 9.54 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

[1848]

실시예 339: ((R)-3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1850] 담황색 고체. 수율: 65mg

[1851] 용융 범위: 278 내지 281°C

[1852] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 4.84$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 487.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): δ ppm): 9.58 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 6H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 2H).

[1853]

실시예 340: (R)-(3-아미노페롤리딘-1-일)(1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1855] 합성 실시예 336과 유사하게 제조하였지만 0°C에서 1.5당량의 m-클로로페옥시벤조산을 사용하여 산화를 수행하였다는 점이 상이하다. 백색 고체: 수율: 65mg

[1856] 용융 범위: 157 내지 160°C

[1857] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 4.90$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 477.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90°C, δ ppm): 9.55 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H).

[1858]

실시예 341: (1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

[1860] 341a) (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

[1861] HATU(3.1g, 8.24mmol), 디이소프로필에틸아민(3.6mL, 20.6mmol) 및 페롤리딘(0.6g, 8.24mmol)을 DMF(20mL) 중의 1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실산(2.5g, 6.86mmol)의 빙냉 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 과쇄된 얼음으로 켄칭시켰다. 침전된 고체를 여과제거하고, 물로 세척하고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 2.1g(이론치의 73%).

[1862] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.80$ 분;  $m/z [M+H]^+$  = 419.2

341b) (1-(5-(4-사이클로프로필페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(페롤리딘-1-일)메타논

[1864] 비스(피나콜라토)디보론(0.584g, 2.3mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.421g, 4.29mmol)를 실온에서 무수 디옥산(35mL) 중의 341a)(0.6g, 1.43mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 장치를 아르곤으로 풀려놓고, PdCl<sub>2</sub>(dppf)(58mg, 0.071mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 교반하였다(출발 물질의 완전한 소모). 2-브로모-4-사이클로프로필-페리딘(0.328g, 2.14mmol), 탄산칼륨(2M, 2.5mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔리듐(0)(83mg, 0.071mmol)을 연속적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을

플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.28g(이론치의 43%)

[1865] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 4.06$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 456.0$

[1866] 341c) (1-(5-(4-사이클로프로필파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논

[1867] m-클로로페옥시벤조산(77%, 79mg, 0.35mmol)을 디클로로메탄(30mL) 중의 341b)(0.2g, 0.43mmol)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(25mL)으로 희석시켰다. 유기 상을 포화 탄산수소나트륨 용액( $2 \times 15$ mL) 및 염수( $1 \times 15$ mL)로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[실리카; 디클로로메탄과 0 내지 2% 메탄올]로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 0.08g(이론치의 39%)

[1868] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.06$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 472.0$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.57 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.53 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 3.54-3.48

[1869] (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.03 (bs, 1H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.22 (bs, 2H), 0.98 (bs, 2H).

[1870] 실시예 342: (1-(5-(4-메톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논

[1871] 실시예 341과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.11g

[1872] HPLC-MS:  $m/z [M+H]^+ = 462.2$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.59 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.07 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.53-

[1873] 3.48 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 4H).

[1874] 실시예 343: (1-(5-(4-에톡시파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파롤리딘-1-일)메타논

[1875] 실시예 341과 유사하게 합성하였다. 백색 고체. 수율: 0.11g

[1876] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.99$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 476.0$

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.58 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.04 (bs, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H),

[1877] 3.54-3.48 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.39 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz).

[1878] 실시예 344 및 345:  
(1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논  
(더 빠르게 느리게 용출되는 에난티오머)

[1879] (1-(5-(2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(라세미체, 0.30g)은 실시예 300에 기재된 합성 방법을 채택하여 메틸 1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-카복실레이트 및 1-(3-브로모-4-플루오로페닐)에탄올로부터 제조하였다. 단일 에난티오머는 분취용 키랄 HPLC 컬럼을 통해 이 라세미체로부터 수득하였고, 에난티오머 과량의 단리된 에난티오머는 다음 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키랄팩 IA  $4.6 \times 250$ mm,  $5\mu\text{m}$ ; 주입 용적:  $2\mu\text{l}$ ; 이동상: 헥산/에틸 아세테이트/에탄올/디에틸아민 = 50/25/25/0.1; 유량: 1.0mL/분.

[1880] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 344):

[1881] 백색 고체. 수율: 80mg

[1882] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.94$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 524.8$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.22 (s, 2H), 8.94 (d, 2H,  $J = 12.1$  Hz), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 5.33 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.39 (s, 3H), 1.40 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz).

[1883] 비선광도:  $[\alpha]_{589}^{25} = +11.3^\circ$  (c. 0.4, 클로로포름)

[1885] 분석용 키랄 HPLC 방법으로 측정한 에난티오머 과량: 100% ( $R_t = 13.56$ 분)

[1886] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 345):

[1887] 백색 고체. 수율: 80mg

[1888] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.95$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 525.0$

[1889] 분석용 키랄 HPLC 방법으로 측정한 에난티오머 과량: 95.3% ( $R_t = 15.54$ 분)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.22 (s, 2H), 8.94 (d, 2H,  $J = 12.5$  Hz), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.52 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.41 (t, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.66 (m, 8H), 3.39 (s, 3H), 1.40 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz).

[1890] 비선광도:  $[\alpha]_{589}^{25} = -11.9^\circ$  (c. 0.46, 클로로포름).

[1892] 합성 실시예 346 내지 348은 합성 실시예 52의 과정과 유사하게 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설플페닐)-1H-인돌-6-카복실산(51e) 및 적절히 부분적으로 BOC-보호된 아민으로부터 제조하였다.

[1893] 실시예 346: 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-N-(2-(메틸아미노)에틸)-3-(메틸설플페닐)-1H-인돌-6-카복스아미드

[1894] 백색 고체: 수율: 95mg,

[1895] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 4.90$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 466.3$

[1896] 용융 범위: 122 내지 126°C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 9.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 3.68-3.40 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00-2.66 (m, 6H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H).

[1897] 실시예 347: 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설플페닐)-1H-인돌-6-일)메타논

[1898] 담갈색 고체. 수율: 95mg

[1900] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 4.90$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 490.2$

[1901] 용융 범위: 141 내지 144°C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6, 90°C,  $\delta$  ppm): 9.14 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 3.80-3.31 (m, 4H), 3.32-3.12 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.10-1.79 (m, 4H).

[1902] 실시예 348: 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설플페닐)-1H-인돌-6-일)메타논

- [1904] 백색 고체. 수율: 69mg
- [1905] HPLC-MS(방법 12):  $R_t = 5.05$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 490.2$
- [1906] 용융 범위: 237 내지 240°C
- [1907]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.19 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.39 (m, 4H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 4H).
- [1908] 실시예 349: (1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)메타논
- [1909] 백색 고체. 수율: 65mg
- [1910] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.15$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 493.0$
- [1911]  $[\alpha]_{589}^{25} = -35.9^\circ$  (c. 0.51, 클로로포름)
- [1912] 실시예 350: (1-(5-(2-플루오로-5-메틸페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1913] 2단계 즉 촉매로서 AtaPhos 2PdC12를 사용한 스즈키 반응 및 m-클로로페록시벤조산을 사용한 산화로 (1-(5-브로모파리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논으로부터 제조하였다. 담황색 고체. 수율: 0.15g
- [1914] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 3.35$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 495.2$ (MW 계산치 494.54)
- [1915]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.21 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.34-7.29 (m, 2H), 3.63 (bs, 8H), 3.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
- [1916] 실시예 351 및 352: (1-(5-(4-메틸파리딘-2-일)파리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(보다 빠르게 용출되는 에난티오머)
- [1917] 단일 에난티오머는 분취용 키랄 HPLC를 통해 라세미 합성 실시예 142로부터 수득하였고, 에난티오머 과량의 단리된 에난티오머는 다음 분석 방법으로 측정하였다: 컬럼: 키랄액 IC 4.6×250mm, 5μm; 주입 용적: 2μL; 이동상: 디클로로메탄/이소프로필 알콜/디에틸아민 = 90/10/0.1; 유량: 1.0mL/분.
- [1918] 보다 빠르게 용출되는 에난티오머(실시예 351):
- [1919] 백색 고체. 수율: 0.45g
- [1920] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.60$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 462.1$  (MW 계산치 461.54)
- [1921]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.6 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.65 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).
- [1922] 비선팽도:  $[\alpha]_{589}^{25} = +63.6^\circ$  (c. 0.502, 클로로포름)
- [1923] 분석용 키랄 HPLC 방법으로 측정한 에난티오머 과량: 100%( $R_t = 21.95$ 분)
- [1924] 보다 느리게 용출되는 에난티오머(실시예 352):
- [1925] 백색 고체. 수율: 0.43g
- [1926] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.59$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 462.3$ (MW 계산치 461.54)

- [1927] 비선광도:  $[\alpha]_{589}^{25} = -61.4^\circ$  (c. 0.51, 클로로포름)
- [1928] 분석용 키랄 HPLC 방법으로 측정한 에난티오머 과량: 100% ( $R_t = 39.47$ 분)
- [1929] 실시예 353: (1-(5-(4-메틸페리딘-2-일)페리미딘-2-일)-3-(메틸설포닐)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1930] (1-(5-브로모페리미딘-2-일)-3-(메틸티오)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논은 m-클로로페옥시벤조산을 사용하여 상응하는 설폰으로 산화시킨 다음, 과정 244a)와 유사하게 스즈키 반응시켰다. 백색 고체. 수율: 0.12g
- [1931] HPLC-MS(방법 5):  $R_t = 2.99$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 478.3$ (MW 계산치 477.54)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, δ ppm): 9.57 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.31 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)
- [1932] 실시예 354: (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1933] 354a) (3-요오도-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1934] DMF(10mL) 중의 수산화칼륨(422mg, 7.543mmol, 3.47당량), 요오드(1.103g, 4.347mmol, 2.0당량) 및 (1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논(500mg, 2.173mmol, 1.0당량)을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 15$ mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 증발시켰다. 백색 고체. 수율: 600mg(이론치의 77%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 11.73 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 1H), 3.71-3.41 (m, 8H).
- [1935] 354b) (1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-3-요오도-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1936] DMF(10mL) 중의 칼륨 3급-부록사이드(236mg, 2.106mmol, 1.5당량), 화합물 354a)(500mg, 1.404mmol, 1.0당량) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)페리미딘(292mg, 1.404mmol, 1.0당량)을 120°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(15mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 20$ mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200매쉬 실리카; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 7:3]로 정제하였다. 수율: 400mg(이론치의 53%).  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 3.74-3.52 (m, 8H).
- [1937] 354c) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1938] DMF(10mL) 중의 칼륨 3급-부록사이드(236mg, 2.106mmol, 1.5당량), 화합물 354a)(500mg, 1.404mmol, 1.0당량) 및 2-클로로-5-(2-플루오로페닐)페리미딘(292mg, 1.404mmol, 1.0당량)을 120°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(15mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트( $2 \times 20$ mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[100 내지 200매쉬 실리카; 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 7:3]로 정제하였다. 수율: 400mg(이론치의 53%).  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.14 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 3.74-3.52 (m, 8H).
- [1939] 354d) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1940] 354e) (3-사이클로프로필-1-(5-(2-플루오로페닐)페리미딘-2-일)-1H-인돌-6-일)(모르폴리노)메타논
- [1941] 염화리튬(79.5mg, 1.893mmol, 3.0당량) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(109.3g, 0.094mmol, 0.1당량)을 DMF(10mL) 중의 354b)(500mg, 0.946mmol, 1.0당량) 및 트리부틸(사이클로프로필)스타닌(376mg, 1.136mmol, 1.2당량)의 용액에 첨가하고, 이를 아르곤 대기하에 실온에서 유지하였다. 이후, 혼합물을 160°C에서 마이크로파 조사하에 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시켰다. 유기상은 분리하고, 물(10mL)로 세척하고, 건조시켰다(황산나트륨). 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하였다. 백색 고체. 수율: 70mg(이론치의 16%)
- [1942] 용융 범위: 177 내지 181°C
- [1943] HPLC-MS(방법 6):  $R_t = 12.29$ 분;  $m/z [M+H]^+ = 443.2$   
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 9.09 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 3.71-3.41 (m, 8H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.05-0.92 (m, 2H), 0.81-0.71 (m, 2H).
- [1944] 표 4의 실시예들은 다음의 일반적인 과정에 따라 합성하였다:

[1946]

디클로로메탄(2mL) 중의 1-하이드록시벤조트리아졸 일수화물( $60\text{ }\mu\text{mol}$ ) 및 N,N-디이소프로필에틸아민( $400\text{ }\mu\text{mol}$ )을 디클로로메탄(1mL) 중의 1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복실산( $100\text{ }\mu\text{mol}$ ) 및 N,N-디이소프로필에틸아민( $180\text{ }\mu\text{mol}$ )에 첨가하였다. 디클로로메탄(1mL) 중의 EDC×HCl( $150\text{ }\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 혼합물을 진탕 장치에서 15분 동안 교반하였다. 이후, 디클로로메탄(1mL) 중의 적절한 아민( $125\text{ }\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 탄산수소나트륨 용액(2.5mL)을 첨가함에 의해 켄칭시키고, 추가의 30분 동안 진탕을 계속하였다. 수성 층을 분리하고, 디클로로메탄( $2\times 3\text{mL}$ )으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

[1947]

[표 4]

실시예 번호	화합물명	질량 피크 [M+H] <sup>+</sup>
355	아제티딘-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	435,1
356	N-에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드	437,1
357	N,N-디에틸-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드	451,2
358	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(파페리딘-1-일)메타논	463,2
359	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-메틸파롤리딘-1-일)메타논	463,2
360	N-(사이클로프로필메틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드	463,2
361	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-메틸파페리딘-1-일)메타논	477,2
362	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(3-메틸파페리딘-1-일)메타논	477,2
363	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페리딘-1-일)메타논	477,2
364	아제판-1-일(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	477,2
365	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸파페라진-1-일)메타논	478,2
366	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N,N-디이소프로필-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드	479,2
367	N-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미드	480,2
368	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(티오모르폴리노)메타논	481,1

[1948]

369	3-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카복스아미도)프로판산	481,1
370	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논	491,2
371	(2-에틸파페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	491,2
372	(3,5-디메틸파페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 1)	491,2
373	(3,5-디메틸파페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 2)	491,2
374	((R)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	492,2
375	(4-에틸파페라진-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	492,2
376	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논	492,2
377	(2,6-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 1)	493,2
378	(2,6-디메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논 (부분입체이성체 2)	493,2
379	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논	493,2
380	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(하이드록시메틸)파페리딘-1-일)메타논	493,2
381	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-메톡시파페리딘-1-일)메타논	493,2

[1949]

382	1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-N-메틸-3-(메틸설피닐)-N-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)-1H-인돌-6-카복스아미드	493,2
383	(2,2-디 메틸모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	493,2
384	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(2-옥사-7-아자스페로[3.5]노난-7-일)메타논	505,2
385	1-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)메타논	506,2
386	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-이소프로필파페라진-1-일)메타논	506,2
387	(4-(디메틸아미노)파페리딘-1-일)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	506,2
388	메틸 1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파롤리딘-3-카복실레이트	507,1
389	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(2-하이드록시에틸)파페라진-1-일)메타논	508,2
390	(1,1-디옥시도티오모르폴리노)(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)메타논	513,1
391	3-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)프로판니트릴	517,2
392	(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-일)(4-(2-메톡시에틸)파페라진-1-일)메타논	522,2
393	에틸 1-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페리딘-4-카복실레이트	535,2
394	에틸 4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-카복실레이트	536,2
395	2-(4-(1-(5-(2-플루오로페닐)파리미딘-2-일)-3-(메틸설피닐)-1H-인돌-6-카보닐)파페라진-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드	549,2

[1950]

## 생물학적 시험

[1951]

hPDE4B1의 활성을 측정하기 위한 cAMP HTRF® 검정

[1952]

인간 PDE4B1의 효소 활성에 대한 화합물의 억제 효과는 3',5'-사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)로부터 형성된 5'-아데노신 모노포스페이트(5'-AMP)의 정량에 의해 측정되었다. SF9 세포에서 발현된 인간 재조합 효소 및 HTRF(균일한 시간-분해 형광) 검출 방법이 상기 검정에 사용되었다.

[1953]

시험 화합물 또는 물(대조군)을 44.4mM 트리스-HCl, 5.28mM MgCl<sub>2</sub>, 2.64mM DTT 및 0.044% 트윈 20(pH 7.8)으로 이루어진 완충액 중에서 인간 재조합 PDE4B1 효소(4.8 U)와 혼합하였다. cAMP 효소 기질(최종 농도 40nM)을 첨가한 후에, 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 이후, 형광 수용체(cAMP로 표지된 Dye2), 형광 공여자(유로퓸 크립테이트로 표지된 항-cAMP 항체) 및 비-특이적 포스포디에스테라제 억제제 IBMX(3-이소부틸-1-메틸크산틴; 최종 농도 1mM)를 첨가하였다. 60분 후에, 남은 cAMP의 양과 연관이 있는 형광 이동을  $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$ ,  $\lambda_{em} = 620\text{nm}$  및  $\lambda_{em} = 665\text{nm}$ 에서 마이크로플레이트 판독기(Rubystar, BMG)로 측정했다. 효소 활성은

665nm 및 620nm에서 측정된 신호로부터 형성된 지수로부터 계산되었다. 결과는 대조군(PDE4 억제제 비함유)의 효소 활성의 억제 백분율로 나타내었다. 효소는 기본 대조군의 측정을 위해 생략하였다. IC50 값(IC50 = 대조군 특이적 활성의 절반-최대 억제를 유발하는 농도)은 8가지 상이한 농도( $n = 2$ ,  $N = 1-3$ )를 갖는 용량 반응 측정으로부터 유도되었다.

[1955] 문헌: N. Saldou et al., Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors, Cell. Signal. Vol. 10, No. 6, 427-440, 1998

[1956] 본 발명에 따른 화합물은 상기 언급된 검정으로 시험하였고 결과는 하기에 제시한다.

#### hPDE4B1의 활성을 측정하기 위해 LANCE® Ultra cAMP 키트를 사용하는 TR-FRET 검정

[1958] 인간 PDE4B1의 활성에 대한 화합물의 효과는 SF9 세포에서 발현된 인간 재조합 효소 및 TR-FRET 검출 방법인 LANCE® Ultra cAMP 키트(제조사: PerkinElmer)를 사용하여 cAMP로부터 5'AMP의 생성을 측정함으로써 정량화되었다. 인간 PDE4B1 효소는 SignalChem Lifesciences(카탈로그# P92-31BG, Lot# H296-2)로부터 구입하였다.

[1959] 시험 화합물, 참조 화합물 또는 물(대조군)을 50mM 트리스-HCl, 50mM MgCl<sub>2</sub> 및 5mM DTT(pH 8.5)를 함유하는 반응 완충액 중에서 효소(0.96 U)와 혼합하였다. 이후, 500nM cAMP(기질)를 첨가하여 반응을 개시하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 대조군의 기본 측정을 위해, 효소는 반응 혼합물로부터 생략하였다. 30분 후에, 반응을 중지시키고 500 μM IBMX가 보충된 반응 완충액으로 100배 회석시켰다. 이후, 형광 공여자(유로퓸 킬레이트-표지된 cAMP) 및 형광 수용체(ULight™ 염료로 표지된 항-cAMP 항체)를 500 μM IBMX와 함께 10 μl 분취액에 첨가하였다. 60분 후에, 마이크로플레이트 판독기(PHERAstar, BMG)를 사용하여  $\lambda_{ex} = 337\text{nm}$ ,  $\lambda_{em} = 620\text{nm}$  및  $\lambda_{em} = 665\text{nm}$ 에서 잔류 cAMP 양에 상응하는 형광 이동을 측정하였다. 효소 활성은 665nm에서 측정된 신호를 620nm에서 측정된 신호(비)로 나누고 10000을 곱함으로써 측정하였다. 결과는 대조군 효소 활성의 억제율로 나타내었다. IC50 값(IC50 = 대조군 특이적 활성의 절반-최대 억제를 일으키는 농도)은 10가지 상이한 농도( $n = 3$ ,  $N = 1-3$ )를 사용하여 용량 반응 측정으로부터 유도되었다.

[1960] 표 5는 cAMP HTRF® 검정으로 측정된 1 μM의 시험 기질 농도에서 PDE4B의 억제율[%]을 나타낸다:

[표 5]

화합물 번호	억제율(%)
1	104
2	98
3	98
4	82
5	72
6	88
7	88
8	50
9	78
10	74
11	109
12	33
13	51

화합물 번호	억제율(%)
14	38
15	44
17	41
18	91
19	94
20	74
21	32
24	41
26	41
27	79
28	98
29	57
30	106

[1962]

화합물 번호	억제율(%)
31	75
32	80
33	88
34	90
35	67
36	90
37	103
38	102
39	105
40	93
41	100
42	86
43	83
44	82
45	115
46	102
47	61
48	63
49	72
50	91
51	86
52	91
54	46
55	40
56	86
58	90
60	79
61	77
63	37
64	67
65	40
66	97
67	47
68	108
69	95

화합물 번호	억제율(%)
70	84
71	63
72	33
73	78
74	63
75	47
76	58
77	67
78	70
79	103
80	96
81	63
82	71
83	67
84	106
85	115
86	99
141	115
142	110
143	65
144	47
145	83
146	118
147	67
148	46
149	87
150	49
151	91
152	90
153	76
154	98
155	97
156	58
157	81
158	104

[1963]

화합물 번호	역제율(%)
159	98
160	107
161	109
162	95
163	104
164	92
165	105
166	93
167	87
168	43
170	54
171	38
172	46
173	70
174	105
175	114
177	39
178	88
179	90
180	99
181	96
182	95
183	60
184	86
185	97
186	74
187	56
188	104
189	109
190	90
191	85
192	112
193	91
194	92
198	114

화합물 번호	역제율(%)
199	99
200	87
201	81
202	94
209	101
210	96
211	85
212	33
213	106
214	92
215	110
216	94
217	109
218	98
223	89
224	102
225	92
226	99
227	108
228	104
229	106
230	110
231	121
232	57
233	103
234	91
236	85
237	36
238	32
239	78
240	101
242	66
243	64
244	102
250	30

[1964]

화합물 번호	억제율(%)
251	45
252	97
253	120
254	95
255	95
355	77
356	96
357	107
358	98
359	90
360	75
361	40
362	78
363	41
364	73
365	54
366	30
367	40
368	103
369	87
370	23
371	32
372	40

[1965]

표 6은 LANCE® Ultra cAMP 키트를 사용하여 TR-FRET 검정으로 측정된 1 μM(10 μM)의 시험 기질 농도에서 PDE4B의 억제율[%]을 나타낸다:

[1967]

[표 6]

화합물 번호	억제율(%)
373	36
374	47
375	66
376	31
377	70
378	31
379	50
380	9
381	12
382	0
383	68
384	3
385	0
386	6
387	8
388	45
389	52
390	6
391	31
392	0
393	10
394	0
395	0

[1968]

화합물 번호	억제율(%)
206	85
208	82
219	87
220	93
221	94
222	73

화합물 번호	억제율(%)
245	86
246	96
247	90
248	97
249	93
256	96
257	93
258	92
259	95
260	95
261	55
262	70
263	97
264	94
265	98
266	98
267	94
268	95
269	97
270	102
271	97
272	93
273	91
274	104
275	113
276	106
277	93
278	92
279	97
280	93
281	97
282	90
283	92
284	104
285	91

화합물 번호	억제율(%)
286	101 (10 μM)
287	93
288	92
289	93
290	97 (10 μM)
291	90
292	91 (10 μM)
293	94
294	98 (10 μM)
295	98 (10 μM)
296	97
297	93
298	119
299	94
300	93
301	99 (10 μM)
302	103 (10 μM)
303	99 (10 μM)
304	115 (10 μM)
305	85 (10 μM)
306	80
307	82
308	101 (10 μM)
309	97 (10 μM)
310	91 (10 μM)
311	98 (10 μM)
312	93 (10 μM)
313	92
314	98 (10 μM)
315	97 (10 μM)
316	98 (10 μM)
317	87 (10 μM)
318	96 (10 μM)
319	99 (10 μM)
320	109 (10 μM)

[1969]

화합물 번호	억제율(%)
321	143 (10 μM)
322	100 (10 μM)
323	103 (10 μM)
324	76
325	91 (10 μM)
326	98
327	90 (10 μM)
328	89 (10 μM)
331	109 (10 μM)
332	82 (10 μM)
333	87 (10 μM)
334	99 (10 μM)
335	100 (10 μM)
336	64 (10 μM)
337	102 (10 μM)
338	99 (10 μM)
339	105 (10 μM)
340	100 (10 μM)
341	108 (10 μM)
342	113 (10 μM)
343	100 (10 μM)
344	96 (10 μM)
345	95 (10 μM)
346	87
347	97 (10 μM)
348	99
349	92 (10 μM)
350	93
351	93
352	95
353	54
354	71
1d	89
142a	90

[1970]